

PROPANE-1,3-DIONE DERIVATIVES

Bibliographic data	Description	Claims	Mosaics	Original document	INPADOC legal status	
Publication number:	WO0202533					Also published as: EP1300398 (A1) US6960591 (B2) US2005267110 (A1) US2003191164 (A1) CA2415010 (A1) more >> Cited documents: JP2000095767 WO9528405 US4062686 EP0368327 XP002942967
Publication date:	2002-01-10					
Inventor:	HIRANO MASAACKI (JP); KAWAMINAMI EIJI (JP); TOYOSHIMA AKIRA (JP); MORITOMO HIROYUKI (JP); SEKI NORIO (JP); WAKAYAMA RYUTARO (JP); OKADA MINORU (JP); KUSAYAMA TOSHIYUKI (JP)					
Applicant:	YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP); HIRANO MASAACKI (JP); KAWAMINAMI EIJI (JP); TOYOSHIMA AKIRA (JP); MORITOMO HIROYUKI (JP); SEKI NORIO (JP); WAKAYAMA RYUTARO (JP); OKADA MINORU (JP); KUSAYAMA TOSHIYUKI (JP)					
Classification:						
- International:	A61K31/4184; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/428; A61K31/4439; A61K31/454; A61K31/4725; A61K31/506; A61K31/5377; A61P5/24; A61P35/00; C07D235/06; C07D235/12; C07D277/64; C07D277/84; C07D339/06; C07D401/06; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/06; C07D403/12; C07D405/06; C07D405/12; C07D413/14; C07D417/06; C07D417/12; C07D417/14; C07D471/04; C07D487/04; A61K31/4164; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/428; A61K31/4427; A61K31/4523; A61K31/472; A61K31/506; A61K31/5375; A61P5/00; A61P35/00; C07D235/00; C07D277/00; C07D339/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D413/00; C07D417/00; C07D471/00; C07D487/00; (IPC1-7): C07D235/06; A61K31/4184; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/428; A61K31/4439; A61K31/454; A61K31/4725; A61K31/506; A61K31/5377; A61P5/24; A61P35/00; C07D277/64; C07D401/06; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D405/06; C07D405/12; C07D405/14; C07D409/06; C07D409/12; C07D409/14; C07D413/12; C07D417/12; C07D471/04					
- European:	A61K31/4184; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/428; A61K31/4439; A61K31/454; A61K31/4725; A61K31/506; A61K31/5377; C07D235/06; C07D235/12; C07D277/64; C07D277/84; C07D339/06; C07D401/06; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/06; C07D403/12; C07D405/06; C07D405/12; C07D413/14; C07D417/06; C07D417/12; C07D417/14; C07D471/04; C07D487/04					
Application number:	WO2001JP05813 20010704					
Priority number(s):	JP20000204425 20000705; JP20010153372 20010523					
View INPADOC patent family						

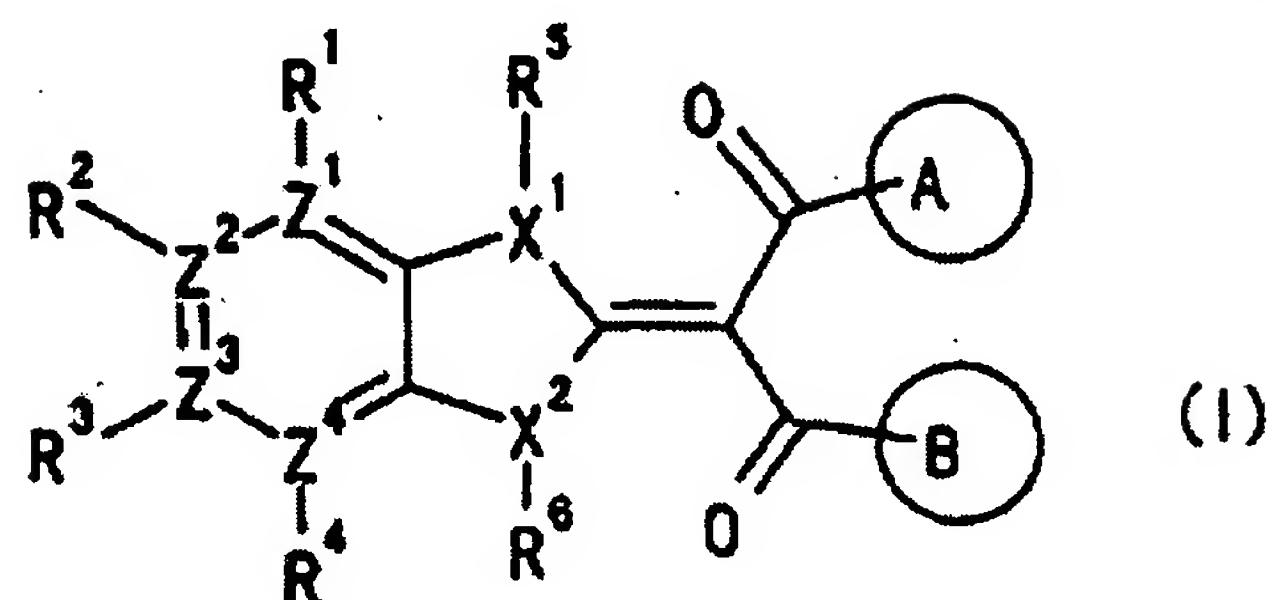
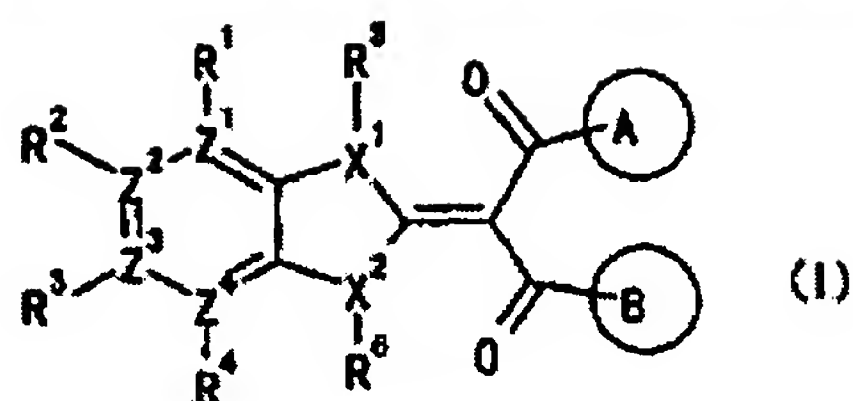
[View list of citing documents](#)

[View document in the European Register](#) 

[Report a data error here](#)

Abstract of **WO0202533**

Medicinal compositions, in particular, GnRH receptor antagonists comprising propane-1,3-dione derivatives represented by the following general formula (1) as the active ingredient; and novel propane-1,3-dione derivatives having a GnRH antagonism: general formula (1).



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 10 日 (10.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/02533 A1

(51) 国際特許分類: C07D 235/06,
277/64, 401/06, 401/12, 401/14, 403/12, 405/06, 405/12,
405/14, 409/06, 409/12, 409/14, 413/12, 417/12, 471/04,
A61K 31/4184, 31/422, 31/427, 31/428, 31/4439, 31/454,
31/4725, 31/506, 31/5377, A61P 5/24, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05813

(22) 国際出願日: 2001 年 7 月 4 日 (04.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-204425 2000 年 7 月 5 日 (05.07.2000) JP
特願2001-153372 2001 年 5 月 23 日 (23.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL

CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本
町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

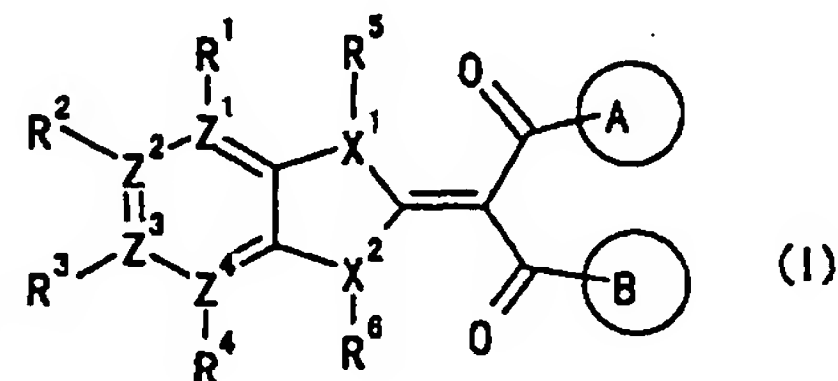
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平野祐明 (HI-
RANO, Masaaki) [JP/JP]. 河南英次 (KAWAMINAMI,
Eiji) [JP/JP]. 豊島 啓 (TOYOSHIMA, Akira) [JP/JP].
森友博幸 (MORITOMO, Hiroyuki) [JP/JP]. 関 規夫
(SEKI, Norio) [JP/JP]. 若山竜太郎 (WAKAYAMA, Ryu-
taro) [JP/JP]. 岡田 稔 (OKADA, Minoru) [JP/JP]. 草
山俊之 (KUSAYAMA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内
Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都
板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許
部内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: PROPANE-1,3-DIONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: プロパン-1,3-ジオン誘導体

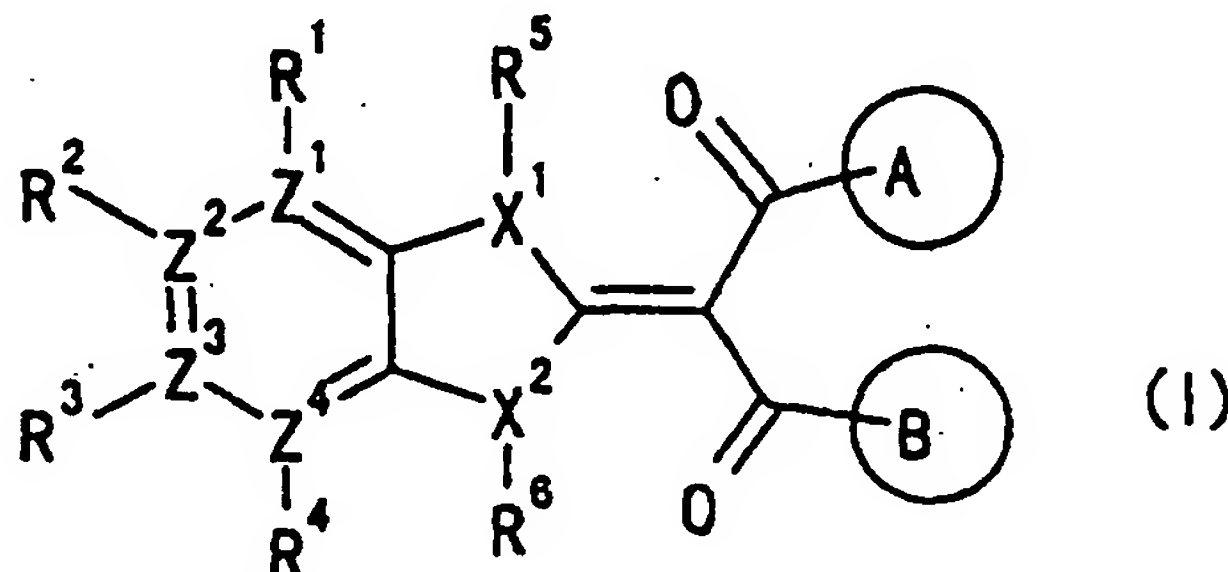


(57) Abstract: Medicinal compositions, in particular, GnRH receptor antagonists comprising propane-1,3-dione derivatives represented by the following general formula (1) as the active ingredient; and novel propane-1,3-dione derivatives having a GnRH antagonism: general formula (1).

(57) 要約:

一般式 (I) で表されるプロパン-1,3-ジオン誘導体を有効成分とする医薬組成物、特に GnRH 受容体拮抗剤の提供。また GnRH 拮抗作用を有する新規プロパン-1,3-ジオン誘導体の提供。

一般式 (I)



WO 02/02533 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

プロパン-1, 3-ジオン誘導体

技術分野

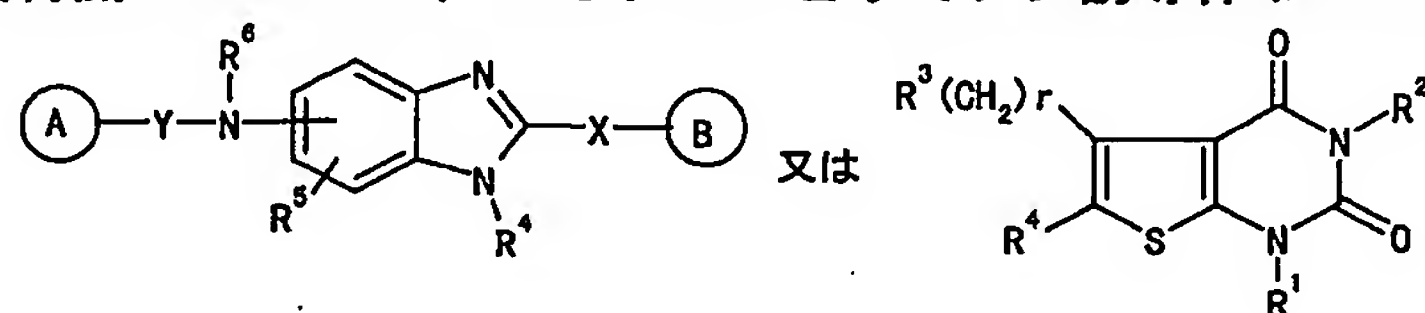
本発明は、プロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物及び新規プロパン-1, 3-ジオン誘導体に関する。

背景技術

末梢ホルモンの分泌制御機構に視床下部ホルモン又は下垂体ホルモンが関与していることが知られている。一般に下垂体前葉ホルモンの分泌は、その上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進ホルモンあるいは分泌抑制ホルモン又は各々のホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモンにより調節されている。

性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone 以下, GnRH と略記する。また, GnRH は黄体形成ホルモン放出ホルモン Luteinizing Hormone Releasing Hormone; LHRH と呼ばれる。) は性ホルモンの分泌を最も上位で制御しているホルモンとして知られており、下垂体前葉に存在すると考えられている受容体 (以下, GnRH 受容体と略記する。) を介して、下垂体前葉ホルモンである黄体形成ホルモン (以下, LH と略記する。), 卵胞刺激ホルモン (以下, FSH と略記する。) 並びに性腺における性ホルモン類の分泌を制御している (ホルモンと臨床, 46, 46-57 (1998))。この GnRH 受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬は, GnRH の作用を調節し、下位 LH, FSH 並びに性ホルモンの分泌を制御するため性ホルモン依存性疾患の予防・治療薬として期待される (ホルモンと臨床 (1998), 上記)。

GnRH 受容体拮抗作用を有する化合物としては, GnRH の誘導体である直鎖状ペプチド、環状ヘキサペプチド誘導体や2環性ペプチド誘導体などのペプチド性化合物が知られている。また当該作用を有する非ペプチド性の化合物としては、下記アミノベンゾイミダゾール誘導体 (特開 2000-95767) 又はチエノピリミジン誘導体 (W095/28405) 等が報告されている。



(式中の記号は上記公報参照のこと。)

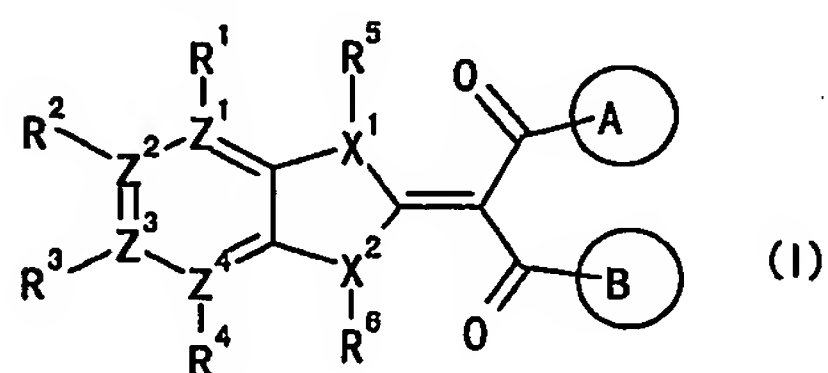
一方、公知ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール又はベンゾオキサゾール骨格を有する後記表 1 記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体は、感光剤に利用される試薬等として報告されているが(欧州公開特許 135348, 同 631177, 同 368327, 同 332044, 国際公開パンフレット W094/01415, 米国特許 4062686, 同 4119466, Collect. Czech. Chem. Commun. (1971), 36(1), 150-63, Zh. Nauch. Prikl. Fotogr. Kinematogr. (1971), 16(4), 282-8, Collect. Czech. Chem. Commun. (1978), 43(3), 739-45, Collect. Czech. Chem. Commun. (1979), 44(5), 1540-51, 及び Collect. Czech. Chem. Commun. (1973), 38(12), 3616-22), 医薬, 特に GnRH 受容体拮抗作用については開示されていない。

発明の開示

本発明者等は、優れた GnRH 受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物につき鋭意検討した結果、2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1, 3-ジフェニルプロパン-1, 3-ジオン誘導体が有用であることを見出した。更に本発明者等は当該知見に基づき種々の化合物を創製し、下記一般式 (I) で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体が優れた GnRH 受容体拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。本発明化合物の中には現在上市されているペプチド性アンタゴニスト セトロリックスと同等の GnRH 受容体結合阻害活性を有する化合物が確認されており、本発明は非ペプチド性化合物として極めて有用な化合物である。

即ち本発明は、以下の通りである。

一般式 (I)



(R¹, R², R³ 及び R⁴: 同一又は異なって, H, NO₂, CN, Halo, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 置換されていてもよいヒドロキシ, 置換されていてもよいカルボキシ, 置換されていてもよいアシル- O -, 置換されていてもよいアシル, 置換基- $\text{S}(\text{O})_{n_{101}}$ -, (n_{101} : 0 乃至 2 の整数, 以下同様), $\text{H}-\text{S}(\text{O})_{n_{101}}$ -, 置換されていてもよいカルバモイル, 置換されていてもよいスルファモイル, 又は置換されていてもよいアミノ, また R¹, R², R³ 及び R⁴ の群から選ばれた隣り合う 2 個の基は一体となってアリール又はシクロアルケニルを形成することができる。

R^5 及び R^6 : 同一又は異なって, H, Halo, 置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよいアミノ,

X^1 及び X^2 : 同一又は異なって, N, S, 又は O 原子,

A 及び B: 同一又は異なって, 置換されていてもよいアリール, 又は置換されていてもよいヘテロ環,

Z^1, Z^2, Z^3 及び Z^4 : C 又は N,

但し, 1) X^1 及び X^2 が S 又は O の場合, 対応する R^5 及び R^6 の一方又は双方は存在せず, 2) Z^1, Z^2, Z^3 及び/又は Z^4 の 1 乃至 4 個が N の場合, 対応する R^1, R^2, R^3 及び/又は R^4 は存在しない。)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物, 好ましくは性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体拮抗剤である当該医薬組成物であり, 更に好ましくは一般式(I)中 X^1 及び X^2 の少なくとも一方が N であるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又は一般式(I)中 X^1 及び X^2 が同時に N であるプロパン-1, 3-ジオン誘導体若しくはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物である。

また, 別の態様として本発明は一般式(I)中のプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。但し, 下表 1 化合物 1 乃至 39 を除く。表中の記号 Ph はフェニル, Me はメチル, Et はエチル, 又は tBu は tert-ブチルを示す。

表 1

1. 	14. 	27.
2. 	15. 	28.
3. 	16. 	29.
4. 	17. 	30.
5. 	18. 	31.
6. 	19. 	32.
7. 	20. 	33.
8. 	21. 	34.
9. 	22. 	35.
10. 	23. 	36.
11. 	24. 	37.
12. 	25. 	38.
13. 	26. 	39.

好ましくは一般式(I)中 X^1 及び X^2 の少なくとも一方が N であるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又は一般式(I)中 X^1 及び X^2 が同時に N 原子であるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩である。更に別の態様として R^1, R^2, R^3 又は R^4 が H, 置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいヒドロキシであるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

発明を実施するための最良の形態

更に本発明を詳述する。

「Halo」とはフッ素, 塩素, 臭素又はヨ素原子等が挙げられる。

「炭化水素基」とは C_{1-15} の炭素及び水素からなる基であり, 直鎖若しくは分岐状, 単環式若しくは又は縮合多環式, 及び/又は飽和若しくは不飽和の何れの形態でもよく好ましくはアルキル, アルケニル, アルキニル, シクロアルキル, シクロアルケニル, アリール又はアリールーアルキルを意味する。

「アルキル」とは直鎖又は分岐状飽和炭化水素基を意味し, 好ましくは C_{1-10} アルキルであり, 更に好ましくは C_{1-6} アルキルである。具体的にはメチル, エチル, イソプロピル, ヘキシル, 又はデシル等である。「アルケニル」とは直鎖又は分岐状で且つ少なくとも 1 以上の二重結合を有する炭化水素基を意味し, 好ましくは C_{2-10} アルケニルであり, 具体的にはビニル, プロペニル, アリル, イソプロペニル, 又はヘキセニル等である。「アルキニル」とは直鎖又は分岐状で且つ少なくとも 1 以上の三重結合を有する炭化水素基を意味し, 好ましくは C_{2-10} アルキニルであり, 具体的にはエチニル, プロピニル, ブチニル等である。「シクロアルキル」とは, 単環式飽和炭化水素環を意味し, 好ましくは「 C_{3-8} シクロアルキル」であり, 具体的にはシクロプロピル, シクロペンチル又はシクロヘキシル等である。「シクロアルケニル」とは, 単環式不飽和炭化水素環を意味し, 好ましくは「 C_{3-8} シクロアルケニル」であり, 具体的にはシクロペンテニル又はシクロヘキセニル等である。「アリール」とは芳香性の炭化水素環を意味し, 好ましくは C_{6-14} アリールであり, 具体的には, フェニル, ナフチル, 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフチル, インデニル, アントリル又はフルオレニル等である。

「ヘテロ環基」とは N, S 及び O から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する 5 乃至 6 員単環式若しくは 2 環式の飽和若しくは不飽和環である。不飽和環には芳香性の環(ヘテロアリール)や非芳香性の環を含む。ここに, 単環式としては, ピロリジニル, ピラゾリジニル, ジ

オキサニル, ピペラジニル, ピペリジニル, モルホリノ, トリチアニル, ジオキソラニル, フリル, チエニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, ピリジル, ピラジニル, ピリミジル, トリアゾリル, チアジアゾリル, ピリダジニル, トリアジニル, 又はオキサジアゾリルが, 二環式としては, インドリニル, 3, 4-メチレンジオキシフェニル, 3, 4-エチレンジオキシフェニル, ベンゾフラニル, ベンゾチエニル, ベンゾチアジアゾリル, ベンゾチアゾリル, ベンゾイミダゾリル, インドリル, キノリル, イソキノリル又はキノキサリニル等である。好ましくは, 5乃至6員単環式ヘテロアリールであり, 更に好ましくは, フリル, チエニル, イミダゾリル, チアゾリル, 又はピリジルである。

「アシル」とは HCO- , C_{1-15} 炭化水素基- CO- , ヘテロ環基- CO- , ヘテロ環基-アルキル- CO- , ヘテロ環基-アルケニル- CO- , ヘテロ環基-アルキニル- CO- , C_{1-15} 炭化水素基- CS- , ヘテロ環基- CS- , ヘテロ環基-アルキル- CS- , ヘテロ環基-アルケニル- CS- , 又はヘテロ環基-アルキニル- CS- が挙げられる。好ましくは C_{1-15} 炭化水素基- CO- , 及びヘテロ環基- CO- であり, 具体的には HCO- , アセチル, プロピオニル, 2-メチルブター-2-エン-2-オイル, ベンゾイル, ニコチノイル, テノイル, ピロリジニルカルボニル又はピペリジニルカルボニル等である。

「Halo 炭化水素基」とは, 例えば HaloC_{1-10} アルキルや HaloC_{6-14} アリールであり, 具体的にはクロロメチル, トリフルオロメチル, フルオロフェニル, ジフルオロフェニル, 又はトリフルオロフェニル等が挙げられる。

「ヘテロ環イリデン」とは, ヘテロ環内の同一炭素原子から結合手が2本存在する基であり例えば3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデン等が挙げられる。

「ヘテロ環基- C_{1-10} アルキリデン」とはピリジルメチリデン等が挙げられる。

置換されていてもよい炭化水素基における置換基としては, 具体的には下記 a 群の置換基が挙げられる。

置換されていてもよいヘテロ環基, 置換されていてもよいヒドロキシ, 置換されていてもよいカルボキシ, 置換されていてもよいアシル- O- , 置換されていてもよいアシル, 置換基- $\text{S(O)}_{n_1, 0, 1}-$, 置換されていてもよいカルバモイル及び置換されていてもよいスルファモイルにおける置換基としては, 具体的には下記 b 群の置換基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノにおける置換基としては, 具体的には下記 c 群の置換基が挙

げられる。

又 A 環並びに B 環における置換されていてもよいアリール若しくはヘテロ環基における置換基としては下記 d 群の置換基が挙げられる。

a 群: OH, NO₂, COOH, Halo, C₆₋₁₄アリール, ヘテロ環基, R¹⁰¹₃SiO-及び/又は R¹⁰¹-T¹⁰¹-

R¹⁰¹: (1) H, (2) C₃₋₈シクロアルキル, (3) ヘテロ環基,

(4) [OH, NO₂, COOH, Halo, ヘテロ環基, C₁₋₁₀アルキル-CO-, C₁₋₁₀アルキル-O-, C₁₋₁₀アルキル-O-CO-及び/又は

(R¹⁰²)_{n₁₀₂}C₆₋₁₄アリール]で置換されていてもよい C₁₋₁₀アルキル,

R¹⁰²: H, Halo, NO₂, OH, COOH, C₁₋₁₀アルキル-O-又は C₁₋₁₀アルキル-O-CO-

n₁₀₂: 1 乃至 5 の整数,

(5) OH, CN, NO₂, Halo 及び/又は C₁₋₁₀アルキル-CONR¹⁰³-で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール,

R¹⁰³: R¹⁰¹ と同一又は異なって

(a) H, (b) C₃₋₈シクロアルキル, (c) ヘテロ環基, (d) COOH, C₁₋₁₀アルキル-O-CO-, (R¹⁰⁴)_{n₁₀₂}-C₆₋₁₄アリール又は

(R¹⁰⁴)_{n₁₀₂}-ヘテロ環基で置換されていてもよい C₁₋₁₀アルキル

R¹⁰⁴: H, OH, Halo 若しくは C₁₋₁₀アルキル-O-, 又は

(e) OH, CN, NO₂, Halo 又は C₁₋₁₀アルキル-CONR¹⁰⁵-で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール,

R¹⁰⁵: (a) H, (b) C₃₋₈シクロアルキル, (c) ヘテロ環基, (d) COOH, C₁₋₁₀アルキル-O-CO-, C₆₋₁₄アリール

又はヘテロ環基で置換されていてもよい C₁₋₁₀アルキル, 又は

(e) OH, CN, NO₂, 又は Halo で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール,

T¹⁰¹: -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR¹⁰³-CO-又は-NR¹⁰³-, 以下同様

b 群: (1) H, (2) C₃₋₈シクロアルキル, (3) C₁₋₁₀アルキル-O-で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール, (4) ヘテロ環基, (5) (OH, NO₂, Halo, ヘテロ環基, R¹⁰¹R¹⁰³N, C₁₋₁₀アルキル-O-, アシル又は (R¹⁰⁶)_{n₁₀₂}-C₆₋₁₄アリール)で置換されていてもよい C₁₋₁₀アルキル,

R¹⁰⁶: H, COOH, NO₂, R¹⁰¹R¹⁰³N, アシル-NR¹⁰¹-若しくは C₁₋₁₀アルキル-O-CO-, 以下同様

c 群: (1) C₁₋₁₀アルキル, HaloC₁₋₁₀アルキル又は C₆₋₁₄アリール-C₁₋₁₀アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基, (2) シクロアルキル又は R¹⁰¹R¹⁰³N で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール, (3) R¹⁰⁷で置換されていてもよい C₁₋₁₀アルキル,

R¹⁰⁷: (a) C₃₋₈シクロアルキル, (b) C₃₋₈シクロアルケニル, (c) R¹⁰⁸-O-

R¹⁰⁸: (i) C₆₋₁₄アリール, ヘテロ環基若しくは R¹⁰¹R¹⁰³N で置換されていてもよい C₁₋₁₀アルキル

ル, 又は(ii) C_{6-14} アリール若しくは $R^{101}R^{103}N$ で置換されていてもよいアリール,

(d) NO_2 で置換されていてもよいアシル, (e) $(R^{109})_{n_{102}}-C_{6-14}$ アリール

R^{109} : (i) H, (ii) OH, (iii) CN, (iv) NO_2 , (v) COOH, (vi) Halo, (vii) オキソ(=O),

(viii) $R^{101}R^{103}N$, (ix) R^{110} で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル,

R^{110} : H, OH, COOH, Halo, C_{6-14} アリール, (C_{1-10} アルキル, オキソ若しくはチオ(=S)) で置

換されていてもよいヘテロ環イデ^ン, C_{1-10} アルキル-O-, C_{1-10} アルキル-O-CO-又は

アシル-O-, (x) アシル-O-, (xi) Halo で置換されていてもよい C_{6-14} アリール,

(xii) Halo, C_{1-10} アルキル若しくは $HaloC_{1-10}$ アルキルで置換されていてもよいヘ

テロ環基, 及び/又は(xiii) $R^{111}-T^{102}$ -

R^{111} : (i) H, (ii) C_{3-8} シクロアルキル, (iii) $R^{101}R^{103}N$, (iv) Halo, C_{1-10} アルキル,

$HaloC_{1-10}$ アルキル又は C_{6-14} アリールで置換されていてもよい C_{6-14} アリール, 又は

(v) Halo, COOH, C_{1-10} アルキル-O-, $R^{101}R^{103}N$, C_{6-14} アリール, ヘテロ環基, ヘテロ環イデ^ン, C_{1-10} アルキ

ル-O-CO-又はアシル-O-で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル

T^{102} : -O-, -CO-, $-NR^{101}-$, $-O-CO-$, $-CONR^{101}-$, $-NR^{101}NR^{101}CO-$, $-O-CONR^{101}-$,

$-S(O)_{n_{101}}-$ 又は $-S(O)_{n_{101}}NR^{101}-$ 及び/又は $R^{111b}NC(NR^{111b})NR^{101}-$,

R^{111b} : H, 又は C_{1-10} アルキル-O-CO-

(f) $(R^{112})_{n_{102}}$ -ヘテロ環基,

R^{112} : オキソ, オキシ^ド 又は R^{109} と同一の基

(g) C_{1-10} アルキル-O-CO-

(4) Halo, オキシ^ド, C_{1-10} アルキル, C_{1-10} アルキル-O-又は C_{1-10} アルキル-O-CO- $NR^{101}-$ で置換されていてもよいヘテロ環基- C_{1-10} アルキリデ^ン,

(5) R^{113} で置換されていてもよいアシル

R^{113} : OH, COOH, CN, NO_2 , Halo, C_{6-14} アリール, ヘテロ環基, $R^{101}R^{103}N$, C_{1-10} アルキル, $HaloC_{1-10}$ アルキル,

C_{1-10} アルキル-O-, C_{1-10} アルキル-O-CO-, C_{1-10} アルキル-O- C_{6-14} アリール, アシル, C_{1-10} アルキル-O-CO-,

C_{1-10} アルキル- C_{6-14} アリール, アシル- $NR^{101}-$, アシル- $NR^{101}-C_{6-14}$ アリール又は C_{1-10} アルキル- C_{6-14} アリール- SO_2-

$NR^{101}-$,

(6) $R^{101}R^{103}NCO$

(7) $R^{114}-S(O)_{n_{101}}-$

R^{114} : (a) H, (b) OH, NO_2 , Hal o, $R^{101}R^{103}\text{N}$, C_{1-10} アルキル-O-, アシル-NR¹⁰¹-若しくは C_{6-14} アリールで置換されていてもよい C_{1-10} アルキル, (c) OH, NO_2 , Hal o, $R^{101}R^{103}\text{N}$, C_{1-10} アルキル, Hal o C_{1-10} アルキル, C_{1-10} アルキル-O-, アシル-NR¹⁰¹-, 又は C_{6-14} アリールで置換されていてもよい C_{6-14} アリール, (d) OH, NO_2 , Hal o, $R^{101}R^{103}\text{N}$, C_{1-10} アルキル, Hal o C_{1-10} アルキル, C_{1-10} アルキル-O-, アシル-NR¹⁰¹-, 又は C_{6-14} アリールで置換されていてもよいヘテロ環基, 又は(e) $R^{101}R^{103}\text{N}$, 及び/又は

(8) $R^{115}-T^{103}-$

R^{115} : (a) ヘテロ環基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル, (b) ヘテロ環基若しくは $R^{101}R^{103}\text{N}$ で置換されていてもよい C_{6-14} アリール又は (c) ヘテロ環基,

T^{103} : -CO-NR¹⁰¹-, -NR¹⁰¹-CO-, -NR¹⁰¹-CS-, -O-CO-CO-, -O-CO-又は-CO-CO-, 以下同様。

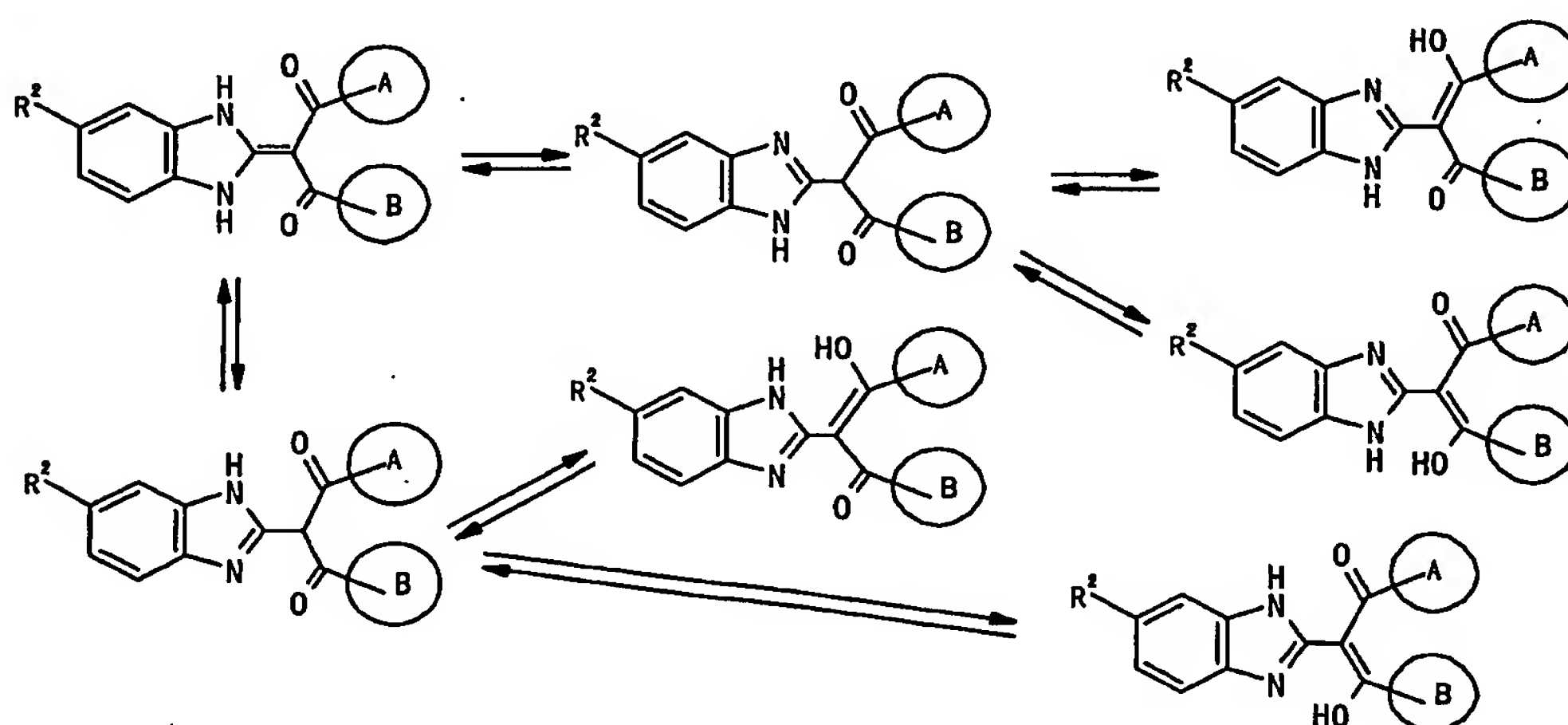
d 群: (1) GN, (2) NO_2 , (3) Hal o, (4) OH, (5) COOH , (6) (OH, Hal o, ヘテロ環基, Hal oで置換されていてもよい C_{6-14} アリール, $R^{101}R^{103}\text{N}$, R^{101} -CO-, $R^{101}-T^{101}$ -CO-又は $R^{101}-T^{101}$ -) で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル- T^{104} -,

T^{104} : 結合, -O-, -CO-O-, -O-CO-,

(7) R^{113} で置換されてもよいアシル, (8) R^{113} で置換されてもよいアシル-O-, (9) $R^{116}R^{117}\text{N}$

R^{116} , R^{117} : 同一又は異なって H 又は c 群の置換基, 及び/又は (10) $R^{116}R^{117}\text{NCO}$ 。以下同様。)

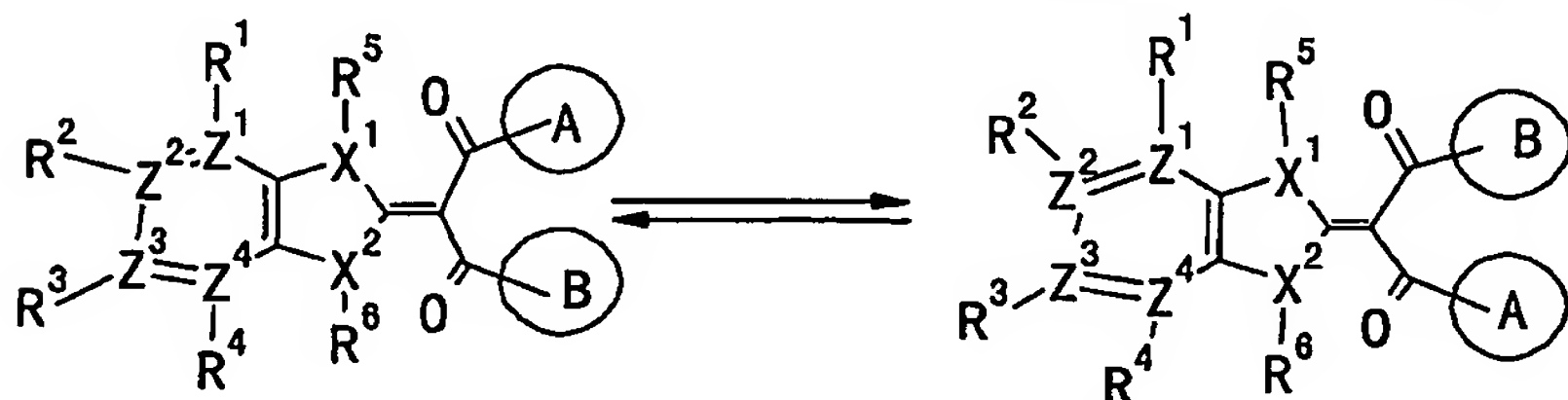
本発明有効成分又は本発明化合物には, 幾何異性体や互変異性体が存在する。例えば後述の通りである。



本発明にはこれらの異性体の分離したもの, あるいは混合物をも包含される。また, 置換基の種類によっては本発明化合物は不斉原子又は軸不斉を有する場合があります, 不斉炭素原子等

に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また本発明化合物の中には、以下の如くプロパン2位の二重結合に関する幾何異性が上記の如く互変異性を介することにより相互に変換しうる化合物が存在する。



更に、本発明有効成分又は本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。本発明は本発明有効成分、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物をも包含する。更に当該結晶多形を有する物質も包含する。

また、本発明有効成分又は本発明化合物には、生体内で代謝され変換される化合物、いわゆるプロドラッグも全て包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) や「医薬品の開発」第7巻(廣川書店, 1990年)分子設計 163-198 頁に記載の基等が挙げられる。

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。

その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」

に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、本発明有効成分が公知化合物である場合は上記文献(Collect. Czech. Chem. Commun. (1971), 36(1), 150-163 等)に基づき容易に入手可能である。

以下、本発明化合物又はその中間体の代表的な製造法を説明する。

以下の文章中の記号は、次の通りである。

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド; DMSO: ジメチルスルホキシド; THF: テトラヒドロフラン; Tol: トルエン; EtOAc: 酢酸エチル; DCE: 1, 2-ジクロロエタン; TEA: トリエチルアミン; Diglyme: ジエチングリコールジメチルエーテル

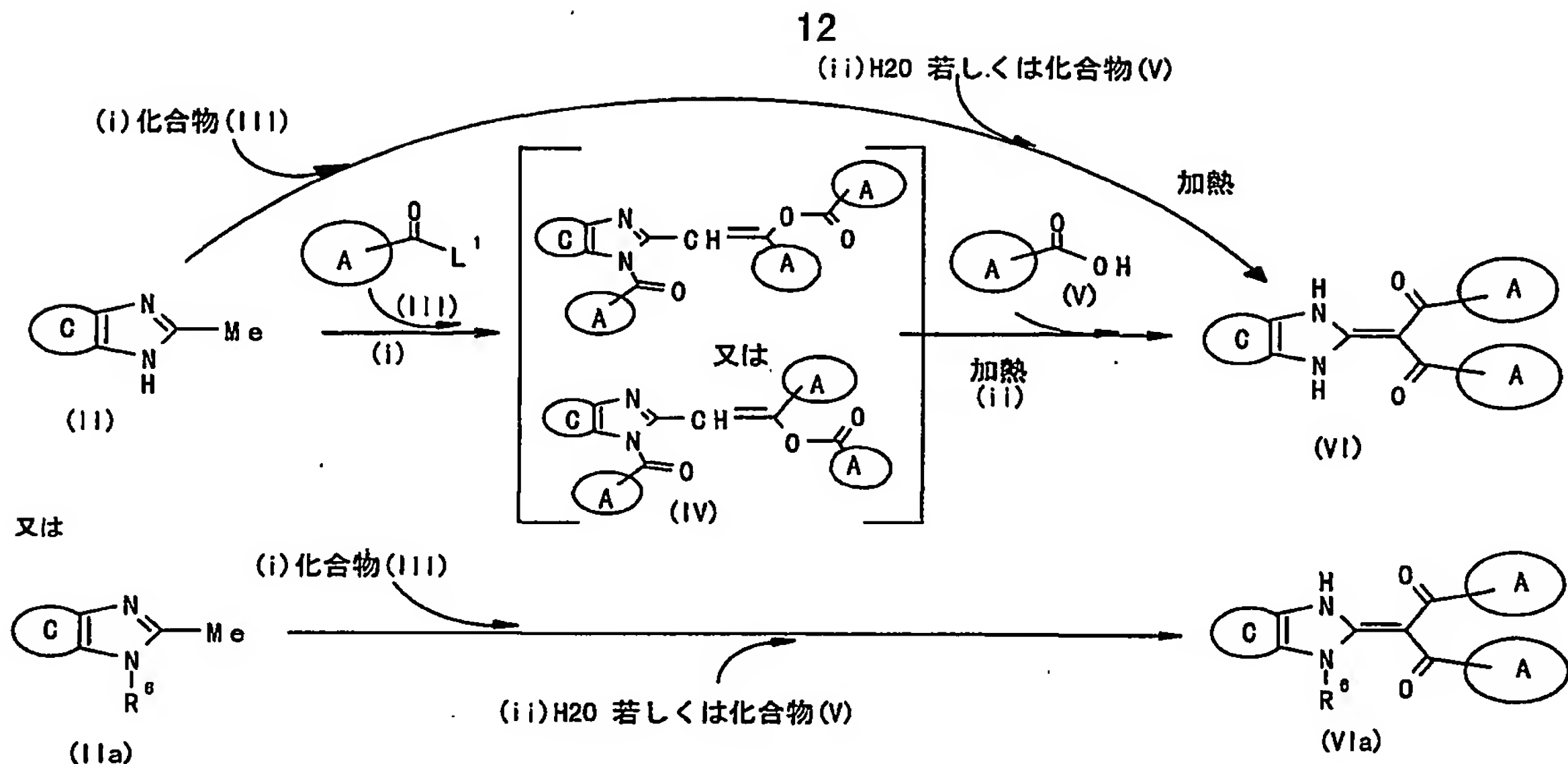
第1 製法 (アシル化反応)

本製法は、常法のアシル化反応であり、具体的にはアルキル化合物とその反応対応量のアシル化合物とを反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下で反応させることにより行われる。

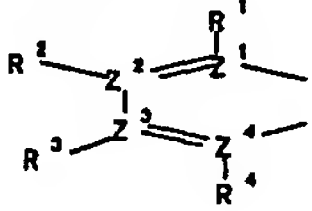
反応に不活性な溶媒としては、ベンゼン、又は Tol 等の芳香族炭化水素系溶媒、Diglyme, THF, 1, 4-ジオキサン又は 1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又は DCE 等の Halo 炭化水素系溶媒、TEA, ピリジン、コリジン、モルホリン、2, 6-ルチジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2 種以上混合して用いられる。所望により、水素化ナトリウム等の無機塩基を添加してもよい。

代表的な例として、本発明化合物はメチルイミダゾール化合物(II)とアシル化合物(III)とを反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下で反応させ(工程 i)、中間体(IV)等を得、当該化合物(IV)と反応対応量のカルボン酸(V)を添加し、加熱する(工程 ii) ことにより製造される。

本製法では中間体(IV)等は単離せずに、第一工程後化合物(II)の反応対応量のカルボン酸(V)若しくは反応対応量の水を添加し上記の如く加熱することによっても行うことができる。また、アシル化合物(III)の代わりにその酸無水物を用いてもよい。



(式中の記号 L¹ は脱離基を示す。)

また上記の C は、 を示す。以下同様)

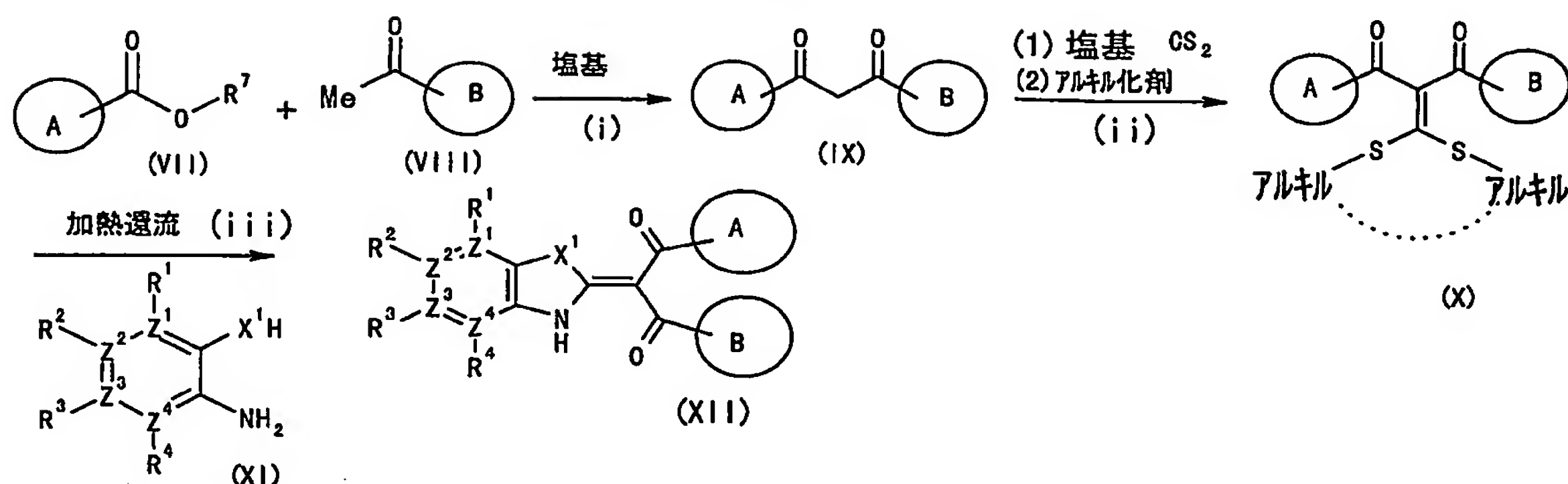
脱離基 L¹ としては、Halo 又はメタンスルホニル基、若しくは p-トルエンスルホニル基等の有機スルホン酸残基等が挙げられる。

第2製法

本製法は、エステル化合物(VII)とアシル化合物(VIII)とを反応させ、ジケトン化合物(IX)を得、当該化合物(IX)と二硫化炭素とを反応させアルキルライト[®]を添加することによりジチオアセタール化合物(X)を得、更に当該化合物(X)とアミン化合物(XI)とを反応させることにより行われる。

本発明化合物(XII)は、エステル化合物(VII)と反応対応量のアシル化合物(VIII)とを水素化ナトリウム等の塩基存在下 THF 等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下で反応させ(工程 i)、得られた化合物(IX)と二硫化炭素とを KF/Al₂O₃ 若しくは炭酸カリウム等の無機塩基、あるいは TEA 等の有機塩基存在下冷却乃至室温、好ましくは 0°C 乃至室温下にて反応させ、ついでアルキル化剤又は 1,3-ジブトキシラン等のアルキル化剤を添加することによりアルキル化反応に供し(工程 ii)、得られたジチオアセタール化合物(X)とその反応対応量のアミン化合物(XI)とをエタノール、又は DMSO 等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加熱還流下反応させる(工程 iii) ことにより行われる。

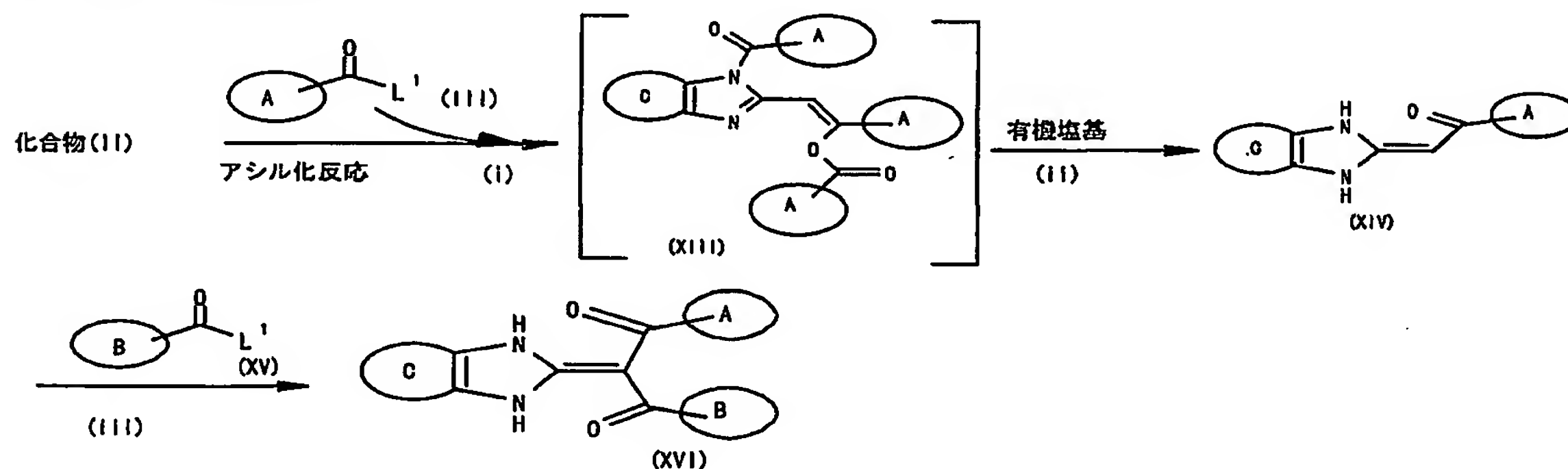
13



(式中, R⁷はC₁₋₆アルキル, X¹はNH, O 又は S を示す。点線はアルキル2個が結合して環を形成できることを示す。)

第3製法

本製法は, 2-メルイミダゾール化合物(II)とアシル化合物(III)とを反応させ(工程 i), 塩基等の有機塩基存在下, 反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下でイミダゾール化合物(XIV)を得(工程 ii), 当該化合物(XIV)とアシル化合物(XV)とでアシル化反応させる(工程 iii)ことにより行われる。工程 i 及び工程 iii は前記第1製法のアシル化反応に準ずる。経由する中間体(XIII)等は単離してもしなくても良い。

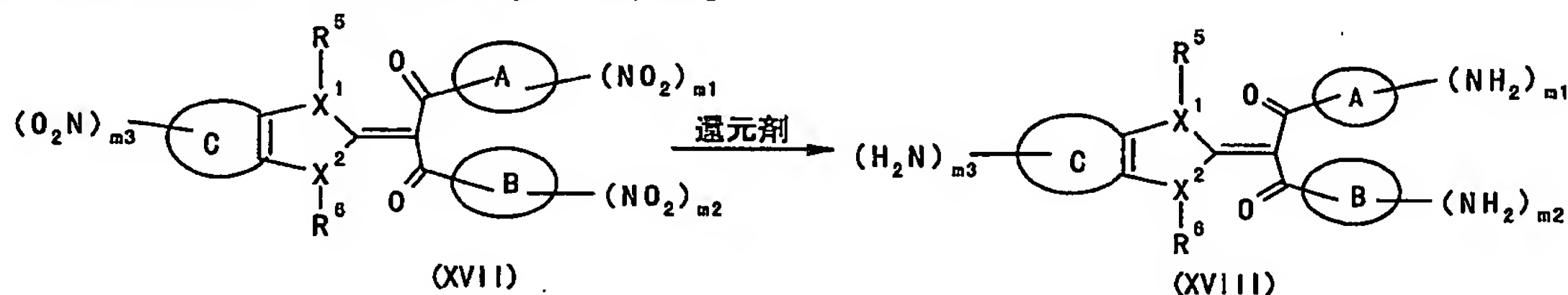


第4製法(還元反応)

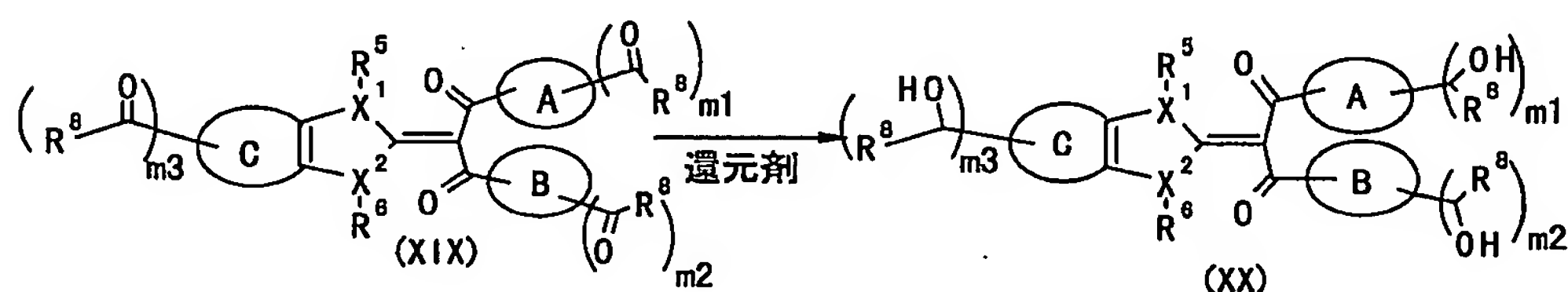
本還元反応は, 周知の方法で行われる (COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS 8 REDUCTION (Pergamon Press) (1991))。より好ましくは(1)水素雰囲気下或いは酢酸アンモニウム等の水素供与剤存在下, パラジウム(Pd), 白金(Pt)又はニッケル(Ni)等を用いてメタノール, エタノール, 酢酸エチル, EtOAc 又は酢酸等の溶媒中室温乃至加温下接触還元させるか, (2)酢酸或いは塩酸等の酸存在下 Fe 又は SnCl₂等の金属を用いるか, 或いは水と MeOH 又は THF 等の混合溶媒中室温乃至加温下でヒドロカルバイトナトリウム等の還元剤を用いて行われるか, また, (3)エタノール等の反応に不活性な溶媒中水素

化ナトリウム、水素化シアノナトリウム又は水素化トリアセチルナトリウム等の還元剤を加え氷冷乃至加温下で行われる。

代表的な例として、ニトロ化合物 (XVII) からアミン化合物 (XVIII) への反応又はケトン化合物 (XIX) からアルコール化合物 (XX) への反応が挙げられる。



又は



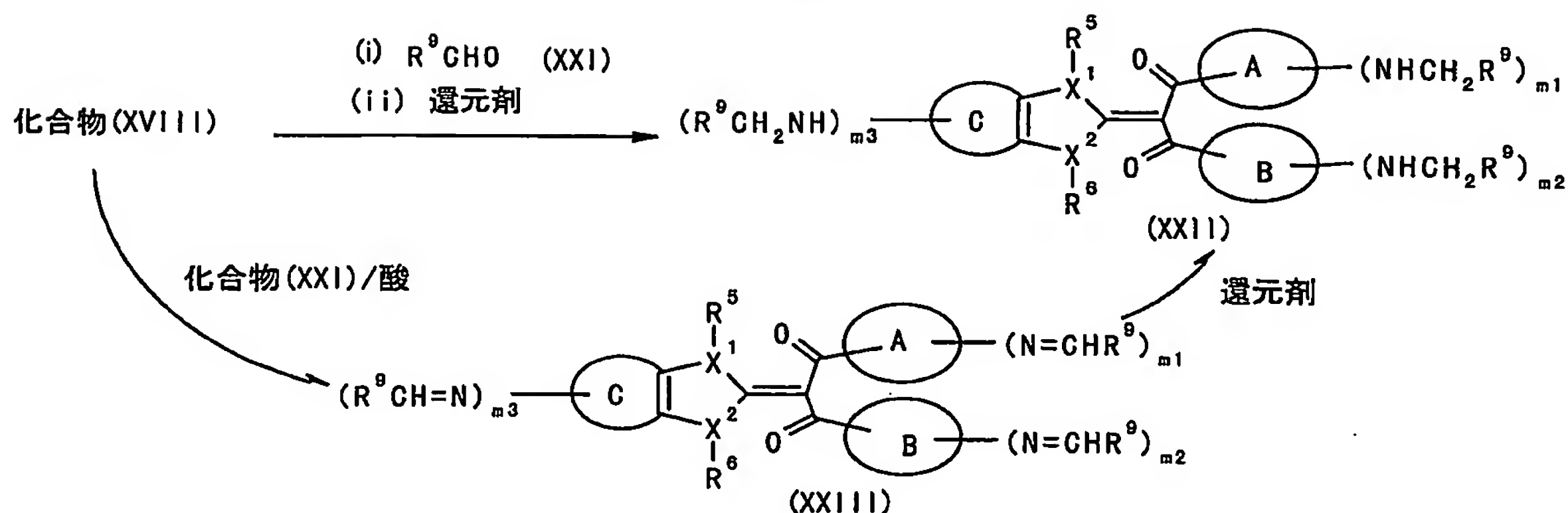
(式中の記号 R^8 は置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよいヘテロ環基であり、 $m1$ 又は $m2$ は同一又は異なって 0 乃至 5、 $m3$ は 0 乃至 4 の整数を示し、 $m1+m2+m3 \geq 1$ である。以下同様。)

第5製法

本反応はアミン化合物とその反応対応量のアルデヒド化合物とを、p-トルエン硫酸等の酸存在下若しくは非存在下エタノール、ベンゼン、THF 又は Tol 等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下撹拌することでイミン化合物を得、次に上記第 4 製法、好ましくは反応(1)又は(3)に準じた還元反応に付すことで行われる。

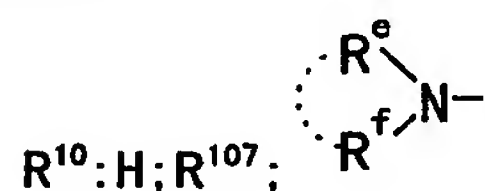
あるいは、本反応はアミン化合物とその反応対応量のアルデヒド化合物とを混合し第 4 製法に準じて還元剤を添加することにより行われる。還元剤の添加時期に関してはアミン化合物とアルデヒド化合物の混合直後に入れても、時間をおいて入れても良い。また、アルデヒド化合物の代わりにケトン又は 1-ヒドロキシメチルベンゾトリアゾールを用いてもよい。代表的な例として、アミン化合物 (XVIII) とアルデヒド化合物 (XXI) からアルキルアミノ化合物 (XXII) への反応やアミン化合物 (XVIII) からイミン化合物 (XXIII) を経由してアルキルアミノ化合物 (XXII) への反応が挙げられる。

15



(式中 R^9 は以下の意味を示す。

$R^9: R^{10}-T^1-$



(R^e, R^f : 同一又は異なって、水素原子、又は上記 c 群の置換基、

点線: R^e と R^f が結合して前記ヘテロ環を形成することができる(以下同様。); 又は C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル-O-、及び上記 b 群の置換基で置換されていてもよいカルキの群から選ばれた 1 乃至 5 個の官能基を有していてもよい C_{1-15} 炭化水素基、

$T^1: C_{1-10}$ アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル又は単結合。以下同様。)

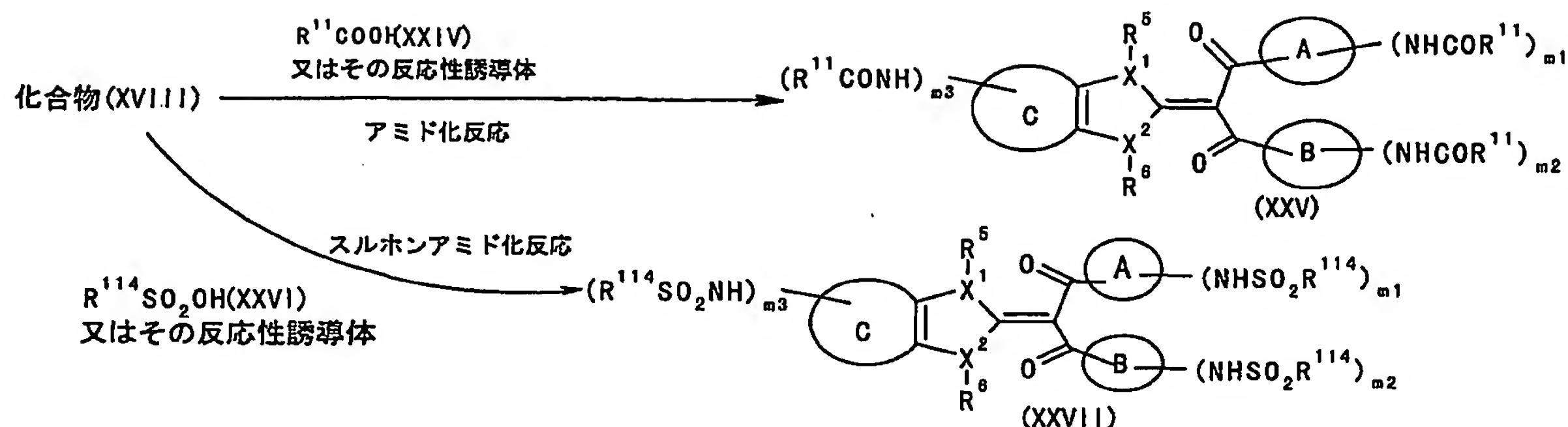
第 6 製法 (アミド化反応又はスルホンアミド化反応)

本反応は、常法により行われる。例えば通常使用される縮合試薬(ジクロロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール等)を用いる方法や、クロギ酸エチルあるいはクロギ酸イソブチル等を用いる混合酸無水物法により行われる。

また、カルボン酸又はスルホン酸を塩化チニル、チニルクロリド、チニル塩化リン等のハロゲン化試剤により酸ハロゲン化物の如く反応性誘導体とした後、アミン化合物と反応させることも可能である。反応は、通常 THF、DMF、ジクロメタン、クロホルム、アセトリル又は EtOAc 等の反応に不活性な溶媒中、必要により TEA 等の有機塩基、若しくは炭酸カルシウム等の無機塩基存在下、冷却下(好ましくは $-15 \sim 0^\circ\text{C}$)乃至室温下又は加温下に行うことが適当である。

代表的な例として、アミン化合物 (XVIII) とカルボン酸 (XXIV) 又はその反応性誘導体等から、若しくはスルホン酸 (XXVI) 又はその反応性誘導体等からアミド化合物 (XXV) 若しくはスルホンアミド化合物 (XXVII) への反応が挙げられる。

16



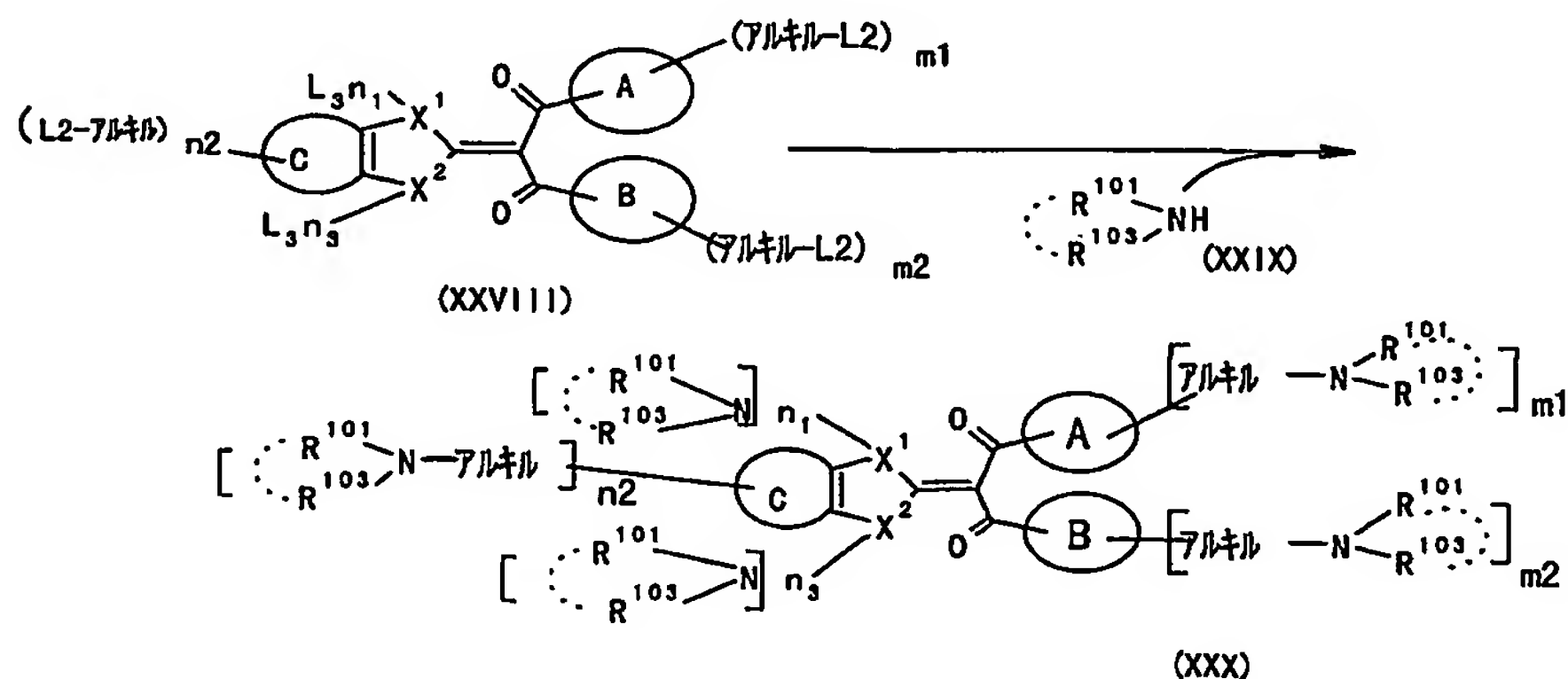
(式中の記号は以下の意味を示す。)

R¹¹CO:R¹¹³で置換されていてもよいアシル。以下同様。)

第7製法

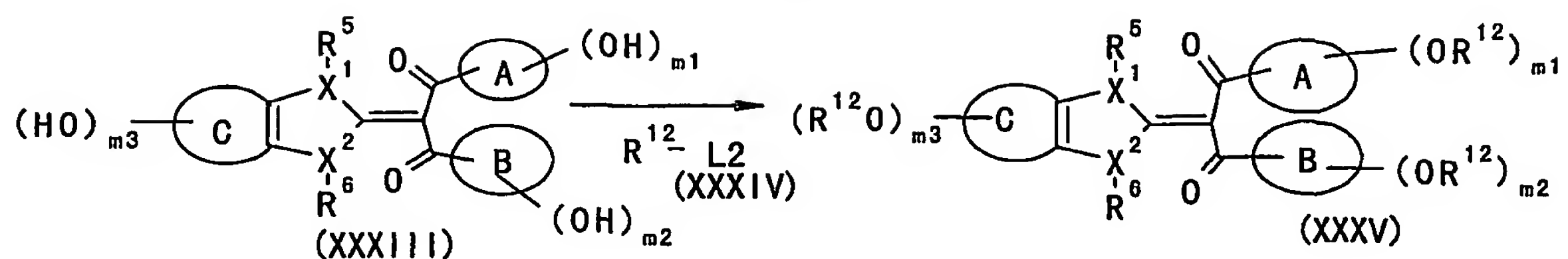
本製法は脱離基を有する化合物とその反応対応量のアミン化合物、ヒドロキシ(OH)基を有する化合物又はスルホンアミド化合物とを THF, アセトン, DMF, アセトニトリル, ジクロロメタン, メタノール又は DMSO 等反応に不活性な溶媒中冷却下, 室温乃至加温下又は還流下にて反応させることにより行われる。所望により炭酸カリウム等の無機塩基又は TEA 等の有機塩基を添加してもよい。

代表的な例として、脱離基 L2 を有するアルキル化合物 (XXVIII) とアミン化合物 (XXIX) から本発明化合物 (XXX) へのアミノ化反応又は脱離基 L2 を有するアルキル化合物 (XXXIV) とヒドロキシ化合物 (XXXIII) から本発明化合物 (XXXV) への O-アルキル化反応が挙げられる。



(式中の記号は以下の通りである。L2: 前記 L1 又はジアゾ基(N=N-), L3: 塩素(Cl)又は臭素(Br),
n1, n3: 同一又は異なって 0 乃至 1 の整数,
n2: 0 乃至 4 の整数,
但し m1+m2+n1+n2+n3 ≥ 1 (以下同様)), 又は,

17

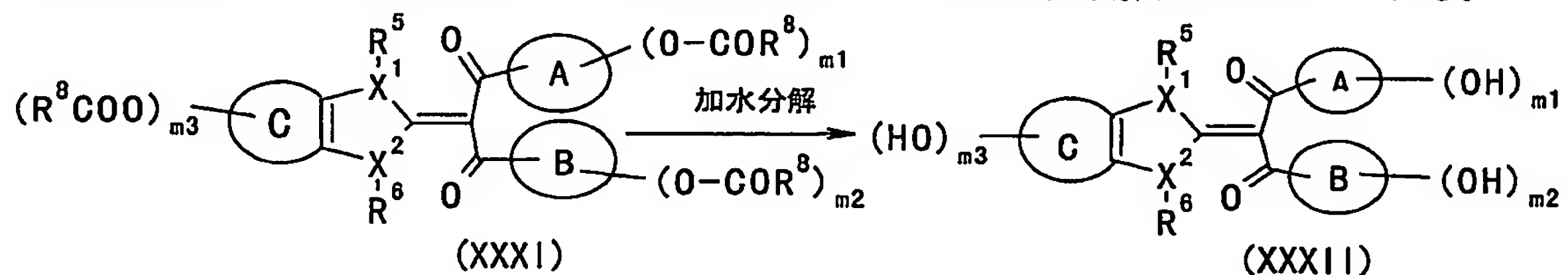


(式中の記号 R^{12} は b 群の置換基である。以下同様。)

第 8 製法

本加水分解反応は、炭酸カリウム等の無機塩基、より好ましくはトリリン等の有機塩基存在下メタノール等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱還流下で行われる。

代表的な例として、化合物 (XXXI) から化合物 (XXXII) への加水分解反応が挙げられる。



第 9 製法

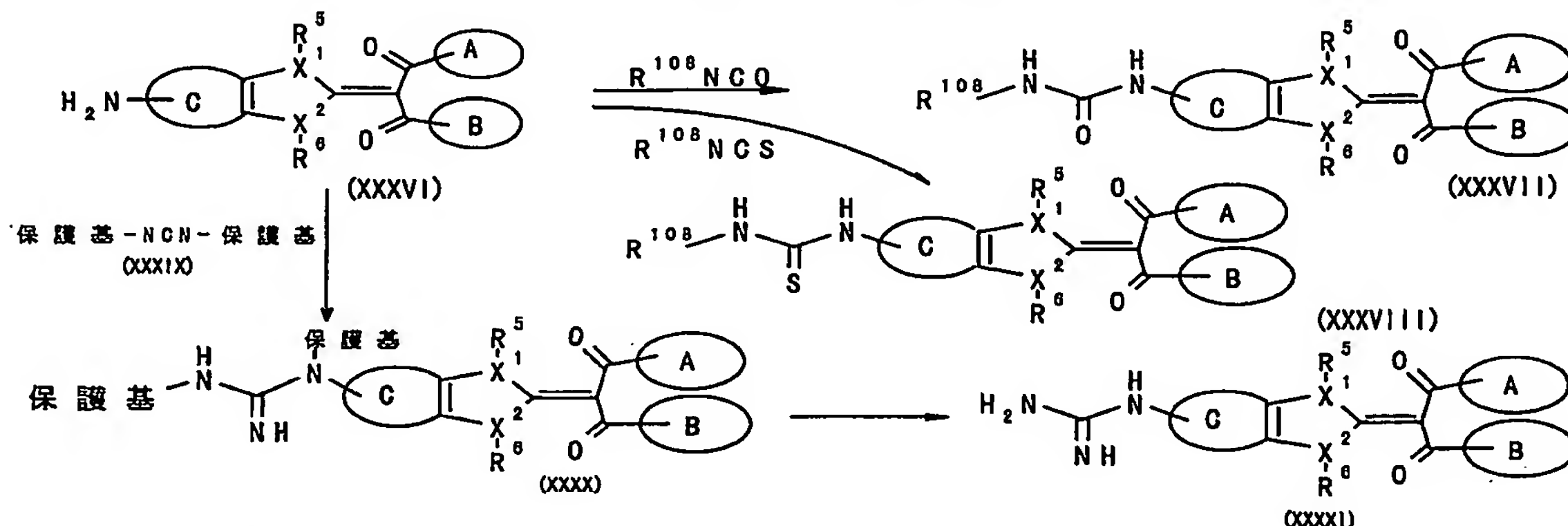
本製法は、アミン化合物とその反応対応量のイソシアナート化合物又はイソチオシアナート化合物とを Tol, アセトニトリル, 四ヒドロフラン又は DMF 等の反応に不活性な溶媒中、0°C 乃至還流下反応させることで行われる。

イソシアナート化合物は、その原料であるカルボン酸又はその反応性誘導体(酸クロライド等)より周知の転位反応(J. March 著, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS (1992)))に供することにより得られる。イソチオシアナート化合物はその原料であるアミン化合物、アルキルハライド、ジアルミニウム塩又はイソシアニド等を周知の反応(J. March 著, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS (1992)))に供することにより得られる。

上記反応よりイソシアナート化合物又はイソチオシアナート化合物を得、in situ でウリア化反応又はチオウリア化反応に供してもよいし、イソシアナート化合物又はイソチオシアナート化合物を一旦単離した後にウリア化反応又はチオウリア化反応に供してもよい。また、アミン化合物と、イソシアナート化合物又はイソチオシアナート化合物の代わりにその反応対応量のカルボジイミド化合物とをジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中 0°C 乃至加温下で反応させ、脱保護反応に付すことにより行われる。カルボジイミド化合物は周知の反応(Fieser and Fieser's Reagent for Organic Synthesis vol. 8 (Wiley) p. 96)により合成され

る。カルボジイミド化合物は適当な保護基により保護されていてもよい。保護基及び脱保護反応は前記「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に準ずる。

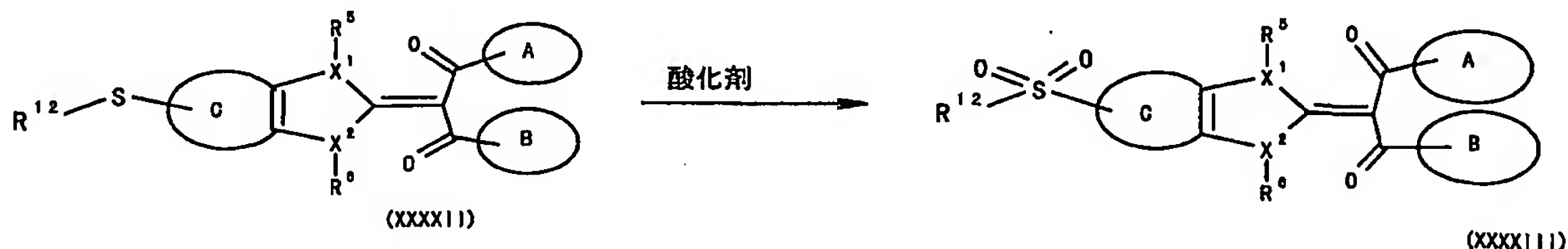
代表的な例として、アミン化合物(XXXVI)とイソシアート化合物又はイソチオシアート化合物からウレア化合物(XXXVII)又はチオウレア化合物(XXXVIII)への反応やアミン化合物(XXXVI)とカルボジイミド化合物(XXXIX)からグアニジン化合物(XXXXI)への反応が挙げられる。



第10 製法

本酸化反応は、周知の方法で行われる(J. March 著, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS (1992))). 好ましくはジクロロメタン又はクロロホルム等の反応に不活性な溶媒中メチル過安息香酸(mcpba)、過酸化水素又はテトラブピルアンモニウムパーテート(TPAP)等の酸化剤存在下に行われる。

代表的な例として、スルフィド化合物(XXXXII)と酸化剤からスルホニル化合物(XXXXIII)への反応、アルコール化合物からアルデヒド化合物への反応やピリジンメチルアミノ化合物からN-オキシピリジンメチルアミノ化合物への反応が挙げられる。



なお、上記製造法に記載された反応式は、代表的な化合物の反応を示したものである。従って、本発明化合物中に同様な置換基が当該反応式中以外の位置に存在していれば前記反応式を用いた置換基修飾反応により、容易に本発明の範囲内に包含される化合物が製造される。

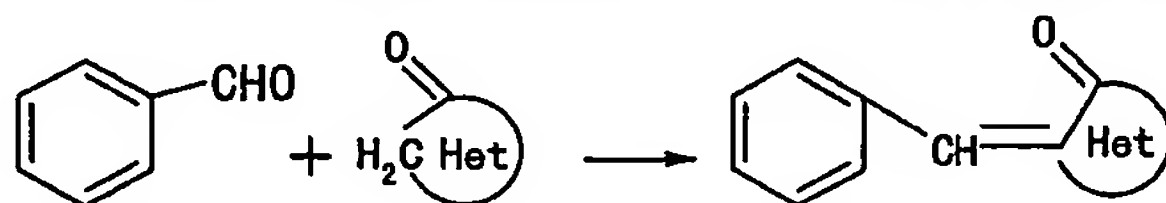
また原料化合物が新規である場合は、以下の製法により得られる。

製法1

本製法はアルデヒド化合物あるいはケトン化合物とその反応対応量の活性メチレン化合物とを塩基存

在下あるいは酸触媒存在下室温乃至加温下縮合させることにより行われる。

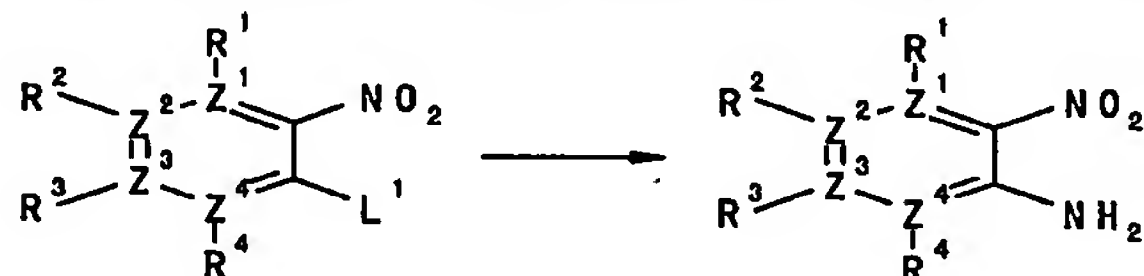
溶媒としては酢酸が、塩基としては好ましくはピペリジン等の2級アミンが、酸触媒としては塩化アンモニウム又は沸化カルウム等の塩や TiCl_4 等のルイス酸が用いられる。



(式中、 $\text{H}_2\text{C}-\text{Het}$ はオキ及び活性メチンを有し、 C_{1-10} アルキル及び/又はオキで置換されていてもよい環である。)

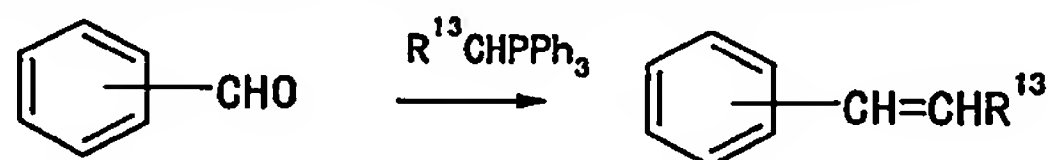
製法2

本製法は、脱離基 L^1 を有するニトロベンゼン化合物とその反応対応量のアンモニアとをメタノール等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下封管して反応させることにより行われる。



製法3

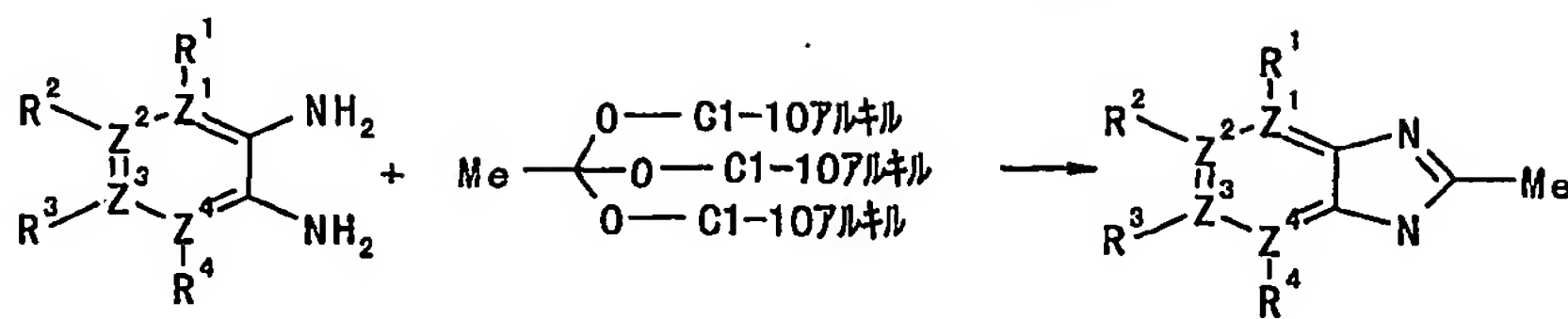
本製法はアルデヒド化合物あるいはケトン化合物とその反応対応量のリンイリドとを DMF 等の反応に不活性な溶媒中 0°C 乃至加温下反応させることにより行われる。当該リンイリドは対応するホスホリウム塩と水素化ナトリウム等の塩基より周知の方法で調製される (J. March 著, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS (1992)))。



(式中、 R^{13} は置換されていてもよい炭化水素基又はヘテロアリールである。)

製法4

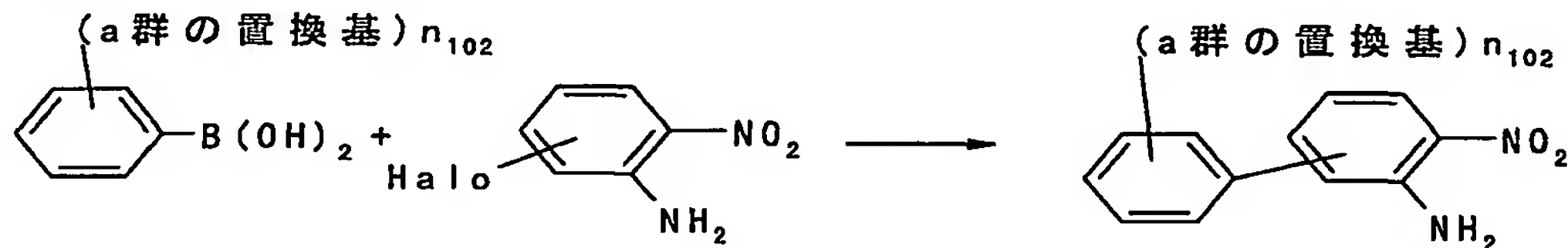
本製法は 1,2-フェニレンジアミン化合物とホル酢酸トリアルキル化合物とをエタノール等の反応に不活性な溶媒中室温乃至還流下で反応させることにより行われる。必要により塩酸等の酸触媒を添加してもよく、モレキュラーシーブ等の添加あるいは Dean-Stark 環流管を使用し反応系中から脱水してもよい。



或いは本製法は *o*-ニトロフェニル化合物を第 4 製法に準じた還元反応を行い得られる *o*-アミノフェニル化合物を酢酸又は塩酸等の酸触媒存在下あるいは非存在下環化縮合させることにより行われる。その際得られる当該 *o*-アミノフェニル化合物は単離しても、若しくは単離しなくてもよい。

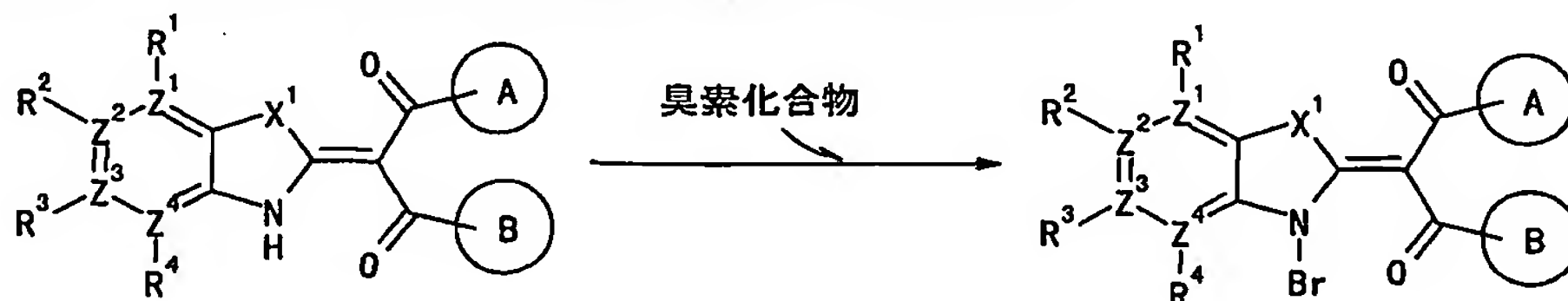
製法 5

本製法はハロベンゼン化合物とフェニル酸化合物とをトリス(ジベンジルリデンアセトン)ジバリウム等のパラジウム触媒、及びトリス *n*-ブチルホスフィン等の配位子及び炭酸セシウム等の塩基存在下ジオキサン等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下で反応させることにより行われる (Angew. Chem. Int. Ed., 37, 3388 (1998))。反応は窒素ガス又はアルゴン等の反応に不活性なガス雰囲気で行われることが好ましい。



製法 6

本製法はアミン化合物、アミド化合物あるいはイミド化合物と、その反応対応量の臭素化合物とをテトラヒドロフラン又は DCE 等の Hal-炭化水素系溶媒若しくはベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に不活性な溶媒中 0℃乃至還流下で反応させることにより行われる。臭素化合物としては *N*-ブトキシカルボニルイミド、臭素, *t*BuOBr, AcOBr 等が挙げられる。所望によりアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 等のラジカル開始剤を添加してもよい。



本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物 (I) の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

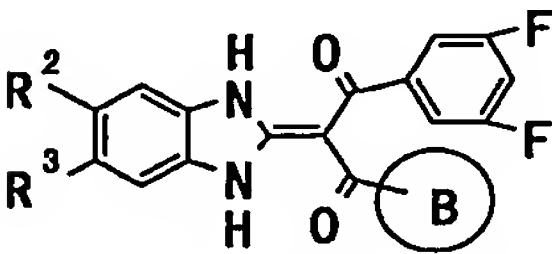
各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物の光学分割法（例えば、一般的な光学活性な塩基又は酸とのジアステルマー塩に導き、光学分割する方法等）により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

以上、本製造法と同様にして後述の実施例化合物の他に下表の化合物が得られる。また当該下表中一部の化合物を得た。

なお、明細書中の略号は、以下の通りである。

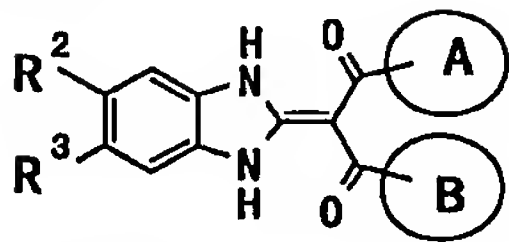
Rex: 参考例; Ex: 実施例; Str: 構造式; Dat: 物理化学的性状; FA: FAB-MS (M+H)⁺; MS: 質量分析値 FN: FAB-MS (M-H)⁻; EI: EI-MS; N1: NMR (DMSO-d₆, TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm; N2: NMR (CDCl₃, TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm; Ph: フェニル; Me: メチル; diMe: シメチル; Et: エチル; Pr: プロピル; iPr: イソプロピル; iBu: イソブチル; Pen: ペンチル; cPr: シクロプロピル; Ac: アセチル; Cl: クロロ; diCl: シクロクロ; CN: シアノ; F: フルオロ; diF: シフルオロ; triF: トリフルオロ; NO₂: ニトロ; MeO: メトキシ; diMeO: シメトキシ; Br: ブロモ; diBr: シブロモ; CF₃: トリフルオロメチル; AcO: アセトキシ; MeOCO: メトキシカルボニル; Boc: tert-ブトキシカルボニル; NH₂: アミノ; PhCONH: ベンゾイルアミノ; EtCONH: エチルカルボニルアミノ; Et₂N: シエチルアミノ; TBS: tert-ブチルシメチルシリル; biPh: ビフェニル; Naph: ナフタレン; Thiop: チオフェン; Fu: フラン; Py: ピリジン; IM: イミダゾール; Pyrazi: ピラジン; Pipe: ピペリジン; Pyrazo: ピラゾール; Pyrim: ピリミジン; Pyrrol: ピロール; Pyrrolid: ピロリジン; Mo: モルホリン; Isoquin: イソキノリン; Isoind: イソインドリン; Thiaz: チアゾール; Tr: トリフェニルメチル; TEA: トリエチルアミン; NMO: N-メチルモルホリン N-オキシド; TPAP: テトラプロピルアモニウムパーテラート; Sa: 付加塩; HCl: 塩酸塩; Oxal: シュウ酸塩; MS4A: モレキュラーシーフ 4A

表 2



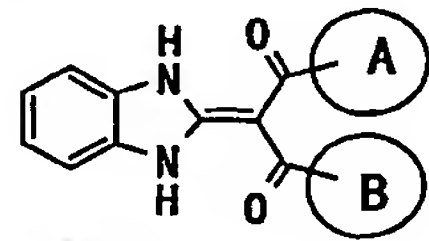
化合物 No	R ²	R ³	B	化合物 No	R ²	R ³	B
1a	H	Py-3-y CH ₂ NHCH ₂	Ph	7a	Py-3-y CH ₂ NHCH ₂	MeO	Ph
2a	H	MeOCOCH ₂	Ph	8a	H	Py-3-y CH ₂ NH	3-H ₂ N-Ph
3a	H	Py-3-y CH ₂ NHCH ₂	Ph	9a	H	Py-3-y CH ₂ NH	Py-3-y
4a	H	Me ₂ NCOCH ₂	Ph	10a	H	4-O ₂ N-PhCONH	3-H ₂ N-Ph
5a	H	4-AcNH-PhCH ₂ NH	Ph	11a	H	Me [MeO (CH ₂) ₃] NCH ₂	Ph
6a	H	MeCH (Ph) NH	Ph	12a	MeO	Py-3-y CH ₂ NHCH ₂	Ph

表 3



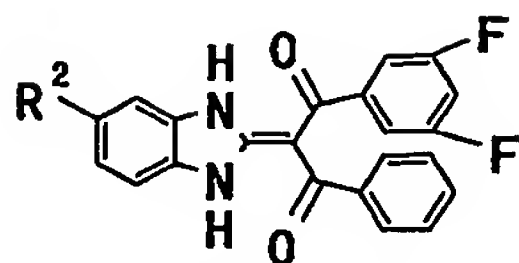
化合物 No	R ²	R ³	A	B
13a	1, 3-Thiaz-5-ylCH ₂ NH	H	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph
14a	O ₂ N	Cl	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph
15a	H	F	Ph	4-cPrNH-Ph
16a	MeO	MeO	3-HOOC-Ph	Ph
17a	H	H	3, 5-diF ₃ C-Ph	3-H ₂ N-Ph
18a	4-F-PhCONH	H	Ph	Ph
19a	4-F-PhCONH	H	Ph	3, 5-diF-Ph
20a	H	H	4-F-Ph	4-F-Ph

表 4



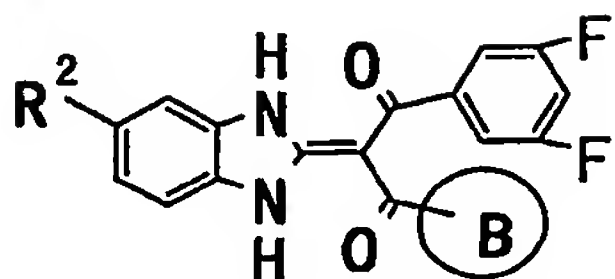
化合物 No	A	B	化合物 No	A	B
21a	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	31a	3-MeO-Ph	3-MeO-Ph
22a	4-CN-Ph	4-CN-Ph	32a	3-Br-Ph	3-Br-Ph
23a	4-Me-Ph	4-Me-Ph	33a	3-Me-Ph	3-Me-Ph
24a	4-O ₂ N-Ph	4-O ₂ N-Ph	34a	3-Et-Ph	3-Et-Ph
25a	4-MeOCO-Ph	4-MeOCO-Ph	35a	Ph	3-F-Ph
26a	2-Cl-Ph	2-Cl-Ph	36a	3-H ₂ N-Ph	3-H ₂ N-Ph
27a	3-Cl-Ph	3-Cl-Ph	37a	3-(Py-3-ylCH ₂ CONH) Ph	3, 5-diF-Ph
28a	4-Cl-CH ₂ -Ph	4-Cl-CH ₂ -Ph	38a	4-(Mo-4-ylCH ₂) Ph	4-(Mo-4-ylCH ₂) Ph
29a	2-F-Ph	2-F-Ph	39a	3-OH-Ph	3-OH-Ph
30a	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	40a	3, 5-diF-Ph	Py-3-ylCH ₂ NHPh

表 5



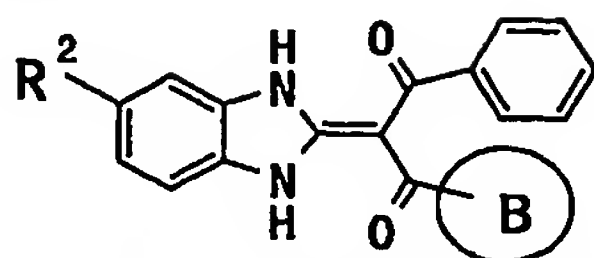
化合物 No	R ²	化合物 No	R ²
41a	Py-3-ylCH ₂ NHCH ₂	81a	4-Cl-PhCH ₂ NH
42a	MeOCOCH ₂	82a	2-Br-PhCH ₂ NH
43a	Me[MeO(CH ₂) ₃]NCH ₂	83a	2-F-PhCH ₂ NH
44a	Py-3-ylCH ₂ NHCH ₂	84a	3-F-PhCH ₂ NH
45a	Me ₂ NCOCH ₂	85a	4-F-PhCH ₂ NH
46a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	86a	2-HO-PhCH ₂ NH
47a	MeCH(Ph)NH	87a	3-HO-PhCH ₂ NH
48a	6-CF ₃ -Py-3-ylCH ₂ NH	88a	2-O ₂ N-PhCH ₂ NH
49a	4-tBuOCO-NH-Py-3-ylCH ₂ NH	89a	3,5-diMeO-PhCH ₂ NH
50a	2-Cl-Py-3-ylCH ₂ NH	90a	2,5-diMeO-PhCH ₂ NH
51a	4-H ₂ N-Py-3-ylCH ₂ NH	91a	2,3-diMeO-PhCH ₂ NH
52a	6-Me-Py-2-ylCH ₂ NH	92a	3,4-diF-PhCH ₂ NH
53a	3-Cl-4-F ₃ C-Py-2-ylCH ₂ NH	93a	2,4-diF-PhCH ₂ NH
54a	4,6-diMe-Py-2-ylCH ₂ NH	94a	Fu-2-ylCH ₂ NH
55a	5-CN-6-MeS-Py-2-ylCH ₂ NH	95a	5-Me-Fu-2-ylCH ₂ NH
56a	3,6-diCl-4-OH-Py-2-ylCH ₂ NH	96a	4-iBu-PhCH ₂ NH
57a	Py-2-ylCH ₂ NH	97a	4-Br-PhCH ₂ NH
58a	Py-4-ylCH ₂ NH	98a	3-MeO-CO-PhCH ₂ NH
59a	2,6-diCl-Py-4-ylCH ₂ NH	99a	4-CN-PhCH ₂ NH
60a	3,5-diOH-2-Me-Py-4-ylCH ₂ NH	100a	3-PhCH ₂ O-PhCH ₂ NH
61a	Py-4-ylCONH	101a	2-Cl-4-F-PhCH ₂ NH
62a	3-MeO-CO-PhCONH	102a	2-Cl-5-HO-PhCH ₂ NH
63a	4-(iPrNHCO)PhCH ₂ NH	103a	3-Cl-4-MeO-PhCH ₂ NH
64a	1-Me-IM-4-ylCH ₂ NH	104a	3-Cl-6-O ₂ N-PhCH ₂ NH
65a	Py-2-ylCH ₂ NH	105a	4-Cl-5-O ₂ N-PhCH ₂ NH
66a	6-Br-imidazo[1,2-a]Py-3-ylCH ₂ NH	106a	2,3-diHO-PhCH ₂ NH
67a	3-Cl-PhCH ₂ NH	107a	2,4-diHO-PhCH ₂ NH
68a	3-Br-PhCH ₂ NH	108a	4,5-diHO-PhCH ₂ NH
69a	4-Cl-PhCH ₂ NH	109a	3-HO-4-MeO-PhCH ₂ NH
70a	Naph-1-yl-CH ₂ NH	110a	3-HO-5-O ₂ N-PhCH ₂ NH
71a	2-Me-PhCH ₂ NH	111a	3-HO-4-O ₂ N-PhCH ₂ NH
72a	3-Me-PhCH ₂ NH	112a	2-HO-6-MeO-PhCH ₂ NH
73a	4-iPr-PhCH ₂ NH	113a	4-MeO-PhCH ₂ NH
74a	4-Et-PhCH ₂ NH	114a	2-EtO-PhCH ₂ NH
75a	2-MeO-PhCH ₂ NH	115a	4-EtO-PhCH ₂ NH
76a	4-MeO-Naph-1-yl-CH ₂ NH	116a	4-MeO-Naph-1-yl-CH ₂ NH
77a	4-MeO-3,6-diMe-PhCH ₂ NH	185a	5-Me-IM-4-ylCH ₂ NH
78a	3,5-diBr-6-HO-PhCH ₂ NH	186a	IM-2-ylCH ₂ NH
79a	2-CF ₃ -PhCH ₂ NH	187a	6-Me-Py-2-ylCH ₂ NH
80a	3-Cl-PhCH ₂ NH		

表 6



化合物 No	R ²	B	化合物 No	R ²	B
117a	H	1H-1M-4-yl	151a	H	5-MeO-Py-3-yl
118a	H	Fu-2-yl	152a	H	2-H ₂ N-Thiaz-4-yl
119a	H	3-PhNHCOPh	153a	H	1-(4-F-PhCH ₂) 1M-4-yl
120a	H	3-H ₂ N-5-F ₃ C-Ph	154a	H	2-Me-Thiaz-4-yl
121a	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	155a	H	5-Me-Py-3-yl
122a	O ₂ N	2-Me-Ph	156a	Py-3-ylCH ₂ NH	3-H ₂ NPh
123a	O ₂ N	3-F ₃ C-O-Ph	157a	H	6-F ₃ C-Py-3-yl
124a	O ₂ N	3-Cl-Ph	158a	Py-3-ylCH ₂ NH	Py-3-yl
125a	O ₂ N	3, 4-diMe-Ph	159a	H	1-Me-Pyrrol-3-yl
126a	O ₂ N	4-MeO-Ph	160a	H	1, 2, 3-Thiadiazol-5-yl
127a	O ₂ N	2-Cl-Ph	161a	4-NO ₂ -PhCONH	3-H ₂ N-Ph
128a	O ₂ N	2, 5-diF-Ph	162a	H	Pyrazine-2-yl
129a	O ₂ N	2-F ₃ C-Ph	163a	H	1-Me-benzol1M-5-yl
130a	O ₂ N	3, 5-diMe-Ph	164a	Py-3-ylCONH	3-Me-Ph
131a	O ₂ N	2-F-Ph	165a	3-Cl-PhSO ₂ NH	3-Me-Ph
132a	O ₂ N	3, 5-diMeO-Ph	166a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
133a	O ₂ N	5-Br-Py-3-yl	167a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2-Me-Ph
134a	O ₂ N	3-Br-Ph	168a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-F ₃ C-O-Ph
135a	O ₂ N	3-Me-Ph	169a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-F ₃ C-O-Ph
136a	H ₂ N	3-F-Ph	170a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-F ₃ C-Ph
137a	H ₂ N	4-Me-Ph	171a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-Cl-Ph
138a	H ₂ N	4-F ₃ C-O-Ph	172a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3, 4-diMe-Ph
139a	H ₂ N	2-F ₃ C-O-Ph	173a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-MeO-Ph
140a	H ₂ N	4-Cl-Ph	174a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3, 5-diMeO-Ph
141a	H ₂ N	3-Cl-Ph	175a	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-F ₃ C-Ph
142a	H ₂ N	3, 4-diMe-Ph	176a	3-Cl-PhCH ₂ NH	4-F-Ph
143a	H ₂ N	4-MeO-Ph	177a	4-HO-PhCH ₂ NH	4-F-Ph
144a	H ₂ N	2-Cl-Ph	178a	3-CN-PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph
145a	H ₂ N	2-F ₃ C-Ph	179a	3-Cl-PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph
146a	H ₂ N	2-F-Ph	180a	4-HOOC-PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph
147a	H ₂ N	3, 5-diMeO-Ph	181a	4-HO-PhCH ₂ NH	3-Me-Ph
148a	H ₂ N	4-F ₃ C-Ph	182a	2-Cl-PhCH ₂ NH	3-Me-Ph
149a	H ₂ N	3-Br-Ph	183a	3-Br-PhCH ₂ NH	Ph
150a	H	5-Me-Py-3-yl	184a	4-Cl-PhCH ₂ NH	Ph

表 7



化合物 No.	R ²	B
188a	H	3- {Me [MeO (CH ₂) ₂] N} Ph
189a	H	2-H ₂ N-CH ₂ -Ph
190a	H	2- (1-HOOC-EtNH) Ph
191a	H	3-HOOC-Ph
192a	Pipe-1-yl	Ph
193a	H	4-H ₂ NCO-1M-1-yl
194a	PhNHCO-diMe-C	Ph
195a	3-CN-PhNHCOCH ₂	Ph
196a	Py-4-ylCH ₂ OCOCH ₂	Ph
197a	H	3-H ₂ N-5-F-Ph
198a	3-F-PhCH ₂ NHCH ₂	Ph
199a	F	4-cPr-NH-Ph
200a	Py-4-ylCONH	Ph
201a	3-MeOCOPhCH ₂ CO	Ph
202a	6-F ₃ C-Py-3-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
203a	4-tBuOCOPhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
204a	2-Cl-Py-3-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
205a	4-H ₂ N-Py-3-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
206a	6-Me-Py-2-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
207a	3-Cl-4-F ₃ C-Py-2-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
208a	4, 6-diMe-Py-2-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
209a	5-CN-6-MeS-Py-2-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
210a	3, 6-diCl-4-OH-Py-2-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
211a	Py-2-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
212a	Py-4-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
213a	2, 6-diCl-Py-4-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph
214a	3, 5-diOH-2-Me-Py-4-ylCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph

表 8

化合物 No	Str	化合物 No	Str	化合物 No	Str
215a		217a		219a	
216a		218a		222a	

本発明有効成分並びに本発明化合物又はその製薬学的に許容され得る塩は単独でも医薬として供しうるが通常1種又は2種以上の有効成分を、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入

剤等による経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1 種又は 2 種以上の有効成分を、少なくとも 1 種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、又は溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の pH 調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、又は鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

(実施例)

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例 1

水素化ナトリウム(60% in oil) (360mg)の無水THF(10ml)の沸騰懸濁液に、攪拌下アセトフェノン(720mg)および2-メチルアゾール-4-カルボン酸エチル(1.20g)の無水THF(10ml)溶液を滴下し、10分間加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸(1ml)と水(30ml)の混合液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=4:1(v/v))で精製して、黄色結晶の1-(2-メチルアゾール-4-イル)-3-フェニルプロパン-1,3-ジオール(1.3g, 88%)を得た。以下、同様にして参考例2~10の化合物を得た。

参考例 11

参考例1で得られた化合物(674mg)のDMF(8ml)溶液に炭酸カリウム(1.14g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に二硫化炭素(283mg)を加え、室温で2時間攪拌した後、さらにヨウ化メチル(0.369ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液(v/v):ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、黄色油状物の2-(ヒスメチルスルファニルメチン)-1-(2-メチルアゾール-4-イル)-3-フェニルプロパン-1,3-ジオール(555mg, 64%)を得た。以下、同様にして参考例12~23の化合物を得た。

参考例 24

テレフタルジカルボキシル酸 1.34 g および 3-メチルピリジン 1.53 g を含む酢酸溶液 100 ml 中に触媒量の塩化アンモニウムを添加し、110℃にて約12時間加熱した。

放冷後、生じた黄色結晶を濾取し、適量のエタノール-水(10:1)にて洗浄および乾燥させることに

より、4-(3-メチル-4-オキソ-2-チオチアゾリジン-5-イルイデノメチル)ベンズアルデヒド 1.91 g を得た。

参考例 25

飽和アンモニアメタノール溶液 60 ml 中に 4-クロロ-3-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼンスルホアミド 2.77 g を添加し、封管中 100°C 下で約 2 日間加温させた。反応後、溶媒を減圧留去して得られる残渣を適量の精製水にて洗浄し、生じた黄色結晶を濾取・乾燥することにより、4-アミノ-3-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼンスルホアミド 2.51 g を得た。以下、同様にして参考例 26 の化合物を得た。

参考例 27

参考例 25 で得られた化合物 2.49 g を含む酢酸エチルメタノール (1:1) 溶液 200 ml 中に触媒量のラネーニッケルを添加後、水素ガス存在下、常温常圧にて反応させた。反応後、触媒濾去により得られる濾液を減圧留去することにより、3,4-ジアミノ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼンスルホアミド 2.22 g を得た。

参考例 28

4-アミノ-3-ニトロフェノール 4.72 g を含む DMF 溶液 150 ml 中に炭酸カリウム 12.8 g、テトラブチルアンモニウム ヨーシド 0.56 g および 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 5.42 g を順次添加した後、60°C にて約 1.5 時間加温した。反応溶液を減圧下濃縮し、氷水 250 ml および 1M 塩酸水溶液 30 ml を注ぎ、生じた結晶を濾取・乾燥することにより、2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルメチル)アニリン 7.39 g を得た。以下、同様にして、参考例 35 及び 60 の化合物を得た。

参考例 29

参考例 28 で得られた化合物 3.68 g を含む酢酸エチルメタノール (1:1) 溶液 300 ml 中に 10% パラジウム炭素 0.31 g を添加後、水素ガス存在下、常温常圧にて反応させた。反応後、触媒濾去により得られる濾液を減圧留去することにより、4-(ピリジン-3-イルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン 3.23 g を得た。以下、同様にして参考例 30 の化合物を得た。

参考例 31

トリフェニルピリジン-3-イルメチルホスホニウム クロリド 1.95 g を水素化ナトリウム (60% in oil) 0.26 g を含む氷冷した DMF 懸濁液 40 ml 中に添加後、30 分間室温撹拌させた。反応溶液を 0°C まで冷却して 4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド 1.04 g を徐々に添加後、2 時間室温撹拌させた。反応溶液を減圧留去して生じた残渣に適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒留去により得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン

(2:1 (v/v)) 溶出部より 3-[2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ヒニル]ヒリゾン 0.86 g を得た。

参考例 32

(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)メタノール(811mg)の DMF 溶液(10mL)に tert-ブチルメチルシリルクロリド(904mg)およびイミダゾール(680mg)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、クロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロホルム:メタノール=10:1 (v/v))で精製することにより、5-(tert-ブチルメチルシリルオキシメチル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを得た(1305mg, 94%)。

参考例 33

参考例 27 で得られた化合物 2.2 g を含むエタノール溶液 100 ml 中にオルト酢酸トリエチル 3.21 g を添加し、約 12 時間加熱還流した。濃塩酸 1 ml を滴下してさらに 2 時間加熱還流した後、反応溶液を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を含む冷却水 100 ml にて残渣を洗浄および濾取・乾燥することにより、2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (ヒリゾン-3-イルメチル)アミド 1.94 g を得た。以下、同様にして参考例 34 及び参考例 36 の化合物を得た。

参考例 37

(1)ベンゾイルクロリド(32.5ml)を室温下 Diglyme(63ml)中 2-メチル-5-ニトロベンゾイミダゾール(12.5g)および TEA(38.8ml)の混合物へ滴下した。反応混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物に水を加え、45 分間攪拌した。反応混合物をクロホルムで抽出し、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をクロホルム-n-ヘキサンより再結晶し、安息香酸 2-(1-ベンゾイル-1H-5-ニトロベンゾイミダゾール-2-イル)-1-フェニルヒニルエステル(29.7g, 86%)を得た。
(2) (1) で得られた化合物(29.7g)とエチルヒ(15.8g)をメタノール(90ml)に溶解し、30 分間加熱還流し、反応混合物を室温まで冷却後、水を加え 2 時間攪拌した。生じた析出物を濾取し、冷水で洗浄した後乾燥することで淡黄色粉末晶 2-(1,3-ジヒドロ-2H-5-ニトロベンゾイミダゾール-2-イルイデン)-1-フェニルエタン-1-オン(16.7g, 84%)を得た。以下、同様にして参考例 38~54 及び参考例 61~64 の化合物を得た。

参考例 55

2-アミノ-4-クロロアゾール-5-カルボアルデヒド 10.83 g を含む 1,4-ジオキサン溶液 250 ml 中に 4-(ジメチルアミノ)ヒリゾン 1 g を添加し、60°C で加温下ジ-tert-ブチルカルボネート 29 g を含む 1,4-ジオキサン溶液 100 ml を徐々に滴下後、約 30 分間加熱し続けた。反応溶液を放冷後、溶媒を減圧留去して得られる残

渣に適量の5%硫酸水素カリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗および無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒留去により生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：トルエン(2:3(v/v))溶出部より淡褐色結晶の(4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル10.73 gを得た。

参考例56

アルゴン気流下、p-メトキシフェニル酢酸4.364g、トリス(ジベンジルリデンアセトン)ジパラジウム452mg、炭酸セシウム10.561g、5-クロロ-2-ニトロアニリン4505mg、ジオキサン50mlの混合物に、トリス-ブチルホスフィン240mgのジオキサン溶液10mlを加え、2時間10分85°Cで加熱した。室温まで放冷した後、ジエチルエーテル500ml、クロロホルム500mlを加え、不溶物を濾去後、濾液を濃縮して、目的化合物5-(4'-メトキシフェニル)-2-ニトロアニリン6.5gを得た。

参考例57

5-(4'-メトキシフェニル)-2-ニトロアニリン2.02gの無水酢酸55ml懸濁液に触媒量の濃硫酸を滴下した後、40°Cで3時間20分撹拌した。室温まで冷却した後ジエチルエーテル200mlを加え、析出した粉末を濾取しN-(4'-メトキシ-4-ニトロビフェニル-3-イル)アセトアミド596mgを得た。

参考例58

N-(4'-メトキシ-4-ニトロビフェニル-3-イル)アセトアミド500mg、酢酸6mlおよび鉄粉308mgの混合物を100°Cで50分間撹拌した後、室温まで冷却し、不溶物をろ紙を用いて濾去した。濾液に飽和炭酸ナトリウム溶液を加え液性をpH7程度にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し、5-(4'-メトキシフェニル)-2-メチルベンゾイミダゾール320mgを得た。

参考例59

2-メチルベンゾイミダゾール-5-カルボン酸1.00g、ジメチルホルムアミド20mlの溶液に室温下、ヒドロキシベンゾトリアゾール844mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.21g、4-メトキシフェニルメチルアミン1.33gを加え、反応液を室温にて18時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム20mlで希釈した。有機層を飽和重曹水、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1(v/v))で溶出し、2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(4-メトキシフェニルメチル)アミド1.27g(99%)を得た。

実施例 1

5-クロロ-2-メチルベンゾイミダゾール(833mg)を Diglyme (4ml)に溶解し TEA (2.43ml)を加えた。更にベンゾイルクロリド (2.0ml)を滴下した後、約 100°Cで 15 分間加熱撹拌した。反応液に水 (0.1ml)を滴下し、約 175°Cで 10 分間加熱撹拌した。反応液を空冷後、水 (15ml)を加え撹拌し、上清をデkantした。残留物にメタノール (5ml)を加え析出した結晶を濾取し、冷メタノールで洗浄し乾燥すると淡黄色粉末結晶の 2-(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1,3-ジフェニルプロパン-1,3-ジオン (706mg, 38%)を得た。以下、同様にして実施例 2~25, 119 及び 126 の化合物を得た。

実施例 26

参考例 37 と同様にして工程 (1) で安息香酸 2-(1-ベンゾイル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-フェニルビニルエステル (26.8g, 86%) を、工程 (2) で 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1-フェニルエタン-1-オン (11.9g, 84%)を得た。

(3) 3,5-ジフルオロベンゾイルクロリド (1.67g) とピリジン (8.5ml) の混合物へ、上記 (2) で得られた化合物 (1.01g) を少量ずつ加え、3 時間室温にて撹拌した。反応混合物に水を加えクロホルムにて抽出した。得られた有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロホルム-n-ヘキサン溶出部より、黄白色粉末結晶の 3,5-ジフルオロ安息香酸 2-[1-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1-フェニルビニルエステル (1.45g, 65%)を得た。

(4) (3) で得られた化合物 (931mg) と 3,5-ジフルオロ安息香酸 (570mg) を Diglyme (2.5ml)に溶解し、175°Cで 20 分間撹拌した。室温まで冷却した反応混合物に水を加え、クロホルムで抽出し、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロホルム-n-ヘキサン溶出部より、黄色粉末結晶を得た。これをメタノールから再結晶することで 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-フェニルプロパン-1,3-ジオン (603mg, 89%)を得た。以下、同様に行い実施例 27~39, 117, 118, 120~125, 127~166, 425, 431 及び 446 の化合物を得た。

実施例 40

実施例 35 で得られた化合物 (317mg)、酸化白金 (IV) (30mg) 及び酢酸エチル (30ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 23 時間撹拌した。黒色粉末を濾別した後、濾液を濃縮して得られた残渣を 4M 塩化水素-酢酸エチル溶液で処理し、緑色粉末の 1-(3-アミノフェニル)-3-(3,5-ジフルオロフ

エニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン塩酸塩 (245mg, 76%) を得た。以下、同様に行い実施例 41~43, 167~203, 411, 412 及び 432 の化合物を得た。

実施例 44

実施例 43 で得られた化合物 (200mg) をピリジン (2ml) に溶解し、氷冷下でピコニルクロト (58mg) を滴下した。反応温度を室温まで上げ、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール溶出部より黄色泡状粉末 (204mg, 88%) の 3'-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソ-3-フェニルプロパノイル] プロパンアニリドを得た。以下、同様に行い実施例 45~78, 204~237, 416~420, 430, 433, 440~442 及び 449 の化合物を得た。

実施例 79

実施例 39 で得られた化合物 (162mg) を DMF (10ml) に溶解し、4-(2-アミノエチル)ピリジン (348mg)、炭酸カリウム (591mg) 及びヨウ化カリウム (473mg) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分離した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を酢酸エチルに溶解し、エタノール性塩酸を加えた。生成した結晶を濾過することにより淡桃色粉末の 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1-フェニル-3-(3-[(2-ピリジン-4-イルエチル)アミノ]メチル)フェニル)プロパン-1,3-ジオン塩酸塩 (417mg, 51%) を得た。以下、同様に行い実施例 80, 81 及び 450 の化合物を得た。

実施例 82

実施例 30 で得られた化合物 (343mg) をエタノール (8ml) に溶解し、ヨウ化リチウム (0.4ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応溶液を冷却した後減圧下留去した。得られた残渣にクロロホルム及び水を加え、有機層を分離した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より黄色粉末の 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロパン-1,3-ジオン (125mg, 41%) を得た。

実施例 83

実施例 40 で得られた化合物 (450mg) をベンゼン (30ml) に溶解し、4-ホルミルイミダゾール (121mg) 及び触媒量の p-トルエン硫酸を加え、室温で 3 時間、50°C で 2.5 時間、加熱還流下 3.5 時間攪拌した。溶媒を留去した残渣をメタノール (25ml) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 44mg を加え 1 時間 40 分攪拌した。反応液に水、クロロホルム、イソプロパノールを加え有機層を分離した。得られた有機層を濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール溶出部より 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル) アミノ] フェニル} プロパン-1, 3-ジオンを得た。これを 4M 塩化水素-酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、淡青色粉末の 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[(1H-イミダゾール-4-イルメチル) アミノ] フェニル} プロパン-1, 3-ジオン・塩酸塩 (159mg, 27%) を得た。以下、同様に行い実施例 395~396 の化合物を得た。

実施例 84

実施例 43 で得られた化合物 (180mg) の塩化メチル溶液 (3mL) に、ピリジン-3-アルデヒド (60mg) および酢酸 (153mg) を加え、更に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (215mg) を加えた後、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール = 30:1 (v/v)) で精製した。これをクロロホルム (3mL) に溶解し、4M-HCl-酢酸エチル溶液で造塩することにより 2-(1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1-フェニル-3-{3-(ピリジン-3-イルメチルアミノ) フェニル} プロパン-1, 3-ジオン・塩酸塩 (186mg, 76%) を得た。以下、同様に行い実施例 85~100, 238~393, 410, 413~415, 421~424, 426, 428, 429, 435~437, 439, 及び 443~445 の化合物を得た。

実施例 101

参考例 11 で得られた化合物 (512mg) をエタノール (6ml) に溶解し、1, 2-フェニレンジアミン (237mg) を加え、13 時間加熱還流した。反応溶液を冷却し、生成する結晶を濾取し、メタノールで洗浄することにより黄色粉末の 2-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1-(2-メチルチアゾール-4-イル)-3-フェニルプロパン-1, 3-ジオン (171mg, 32%) を得た。以下、同様に行い実施例 102~111, 実施例 397 及び 398 の化合物を得た。

実施例 112

(1) 参考例 19 で得られた化合物を用い、実施例 101 と同様にして 1-(5-ベンゾルキニルピリジン-3-イル)-

3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオンを得た。

(2) (1) で得られた化合物(121mg)をエタノール(6ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(160mg)を加え、水素雰囲気下、21時間激しく攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1(v/v))で精製した。溶出物をクロロホルム-メタノール-ヘキサンより再結晶して、黄色結晶の1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)プロパン-1,3-ジオン(61mg, 62%)を得た。

実施例113

実施例20で得られた化合物(150mg)をアルコール雰囲気下、ジクロロメタン(4ml)に溶解し、氷冷下1.0Mトリ臭化ホウ素-塩化メチル溶液(1.25ml)を滴下した。0°Cにて1時間攪拌後、反応温度を室温まで上げ、更に4時間攪拌した。反応混合物に氷冷下メタノール(0.5ml)を加え40分間攪拌した後クロロホルム、水を加え有機層を分離した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より橙色粉末の2-(5-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1,3-ビス(3-メチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン(39mg, 27%)を得た。

実施例114

ベンゾイルクロリド(1.68g)を室温下Diglyme(5ml)中1,2-ジメチルベンゾイミダゾール(0.5g)及びTEA(1.21g)の混合物へ加えた。反応混合物を120°Cで1時間、引き続き150°Cで6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より粗結晶を得た。このものを酢酸エチルより再結晶し、2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1,3-ジフェニルプロパン-1,3-ジオン(0.81g)を得た。以下、同様に行い実施例115の化合物を得た。

実施例116

(1) 実施例3で得られた化合物(1.01g)とN-プロモスクシミド(609mg)をテトラクロロメタン(14ml)に溶解し、アゾビスイソブチロニトリル(47mg)を加えて、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取し、乾燥することで、2-(1-プロモ-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1,3-ジフェニルプロパン-1,3-ジオンのクリーム色粉末晶(1.22g, 99%)を得た。

(2) (1) で得られた化合物(400mg)と炭酸カリウム(153mg)とジエチルアミン(0.115ml)をDMF(4ml)に溶解し、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物を水にあげクロロホルムで抽出した。得られた有機層を水及

び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より黄色油状物を得た。これをクロロホルム(1ml)に溶解した溶液に、氷冷下4M-塩化水素-酢酸エチル溶液を滴下し室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾取しクロロホルムで洗浄、乾燥することで淡黄色粉末の2-(1-ジエチルアミノ-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1,3-ジフェニルプロパン-1,3-ジオン塩酸塩(203mg, 48%)を得た。

実施例394

酢酸 3-[2-[5-(4-アセチルアミノペンジルアミノ)-1,3ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオニル}フェニルエステル(123mg)のTHF溶液(5ml)に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、24時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(抽出液:クロロホルム:メタノール=20:1(v/v))で精製し、N-[4-({2-[1-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミノ}メチル)フェニル]アセトアミド(98mg, 86%)を得た。以下、同様にして実施例438の化合物を得た。

実施例 399

実施例 127 で得られた化合物 0.23 g を含むメタノール溶液 10 ml を -15°Cまで冷却し、90%水素化ホウ素ナトリウム30 mg を添加後、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に適量の精製水および飽和食塩水を注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥・濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (50:1(v/v)) 溶出部より、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-3-フェニルプロパン-1,3-ジオン 90 mg を得た。以下、同様に行い実施例 400 の化合物を得た。

実施例 401

実施例 132 で得られた化合物 0.77 g を含む酢酸溶液 40 ml 中に 10%パラジウム炭素 80 mg を添加し、水素雰囲気下で常温常圧にて攪拌した。触媒濾去後、溶媒を減圧留去し酢酸エチルで抽出した後、適量の炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(5-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-フェニルプロパン-

1, 3-ジオン 0.58 g を得た。

実施例 402

実施例 401 で得られた化合物 100 mg および (3-クロロメチル)ピリジン塩酸塩 50 mg を含むアセトニトリル溶液 4ml 中に、炭酸カリウム 83 mg および触媒量のヨウ化ナトリウムを順次添加し、80°Cにて 3.5 時間加熱した。溶媒留去後、適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (200:1 (v/v)) 溶出部より黄色発泡体 43 mg を得た。これをアセトン 2 ml 中に溶解させシュウ酸 16 mg を添加して攪拌後、生じた結晶を濾取することにより 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[5-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-3-フェニルプロパン-1, 3-ジオン・シュウ酸塩 35 mg を得た。

実施例 403

実施例 136 で得られた化合物 0.13 g を含むジクロロメタン溶液 5 ml 中に 80% mcpba 0.14 g を添加後、2 時間室温攪拌した。反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥および溶媒を減圧留去した後、生じた残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1 (v/v)) 混合液にて再結晶化することにより、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-フェニル-2-(5-フェニルメタンスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン) プロパン-1, 3-ジオン 94 mg を得た。

実施例 404

実施例 239 で得られた化合物 145 mg を含むクロロホルム溶液 3 ml を氷冷し、80% mcpba 80 mg を添加後、1 時間室温攪拌した。反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥および溶媒を減圧留去した後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100:1 (v/v)) 溶出部より 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-フェニル-2-[5-[(1-オキシドピリジン-3-イルメチル) アミノ]-1, 3-ジヒドロ-2 H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン] プロパン-1, 3-ジオン 92 mg を得た。

実施例 405

実施例 131 で得られた化合物 (62mg) の THF/水=1/1 溶液 (4ml) に酢酸 (2ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール

=20:1 (v/v)) で精製することにより, 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(5-ヒドロキシメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-3-フェニルプロパン-1, 3-ジオン (43mg, 89%) を得た。

実施例 406

実施例 393 で得られた化合物 0.30 g を含むエタノール溶液 6 ml 中に酸化白金 0.03 g を添加後, 水素雰囲気下 8.5 時間室温にて攪拌した。反応液中の固形物を濾去し, 濾液を減圧留去した後, 生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロヘルム: メタノール=100:3 (v/v)) で精製することにより, 2-[5-[(1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメチル) アミノ]-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-フェニルプロパン-1, 3-ジオン (24 mg 12%) を得た。

実施例 407

実施例 196 で得られた化合物 160 mg を含むアセトニトリル溶液 5ml 中にイソチオシアン酸フェニル 60 mg を滴下後, 5 時間室温攪拌した。生じた結晶を濾取して少量のジエチルエーテルにて洗浄および乾燥させることにより, 1-[2-[1-(3, 5-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2-フェニルエチリデン]-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-フェニルチオウレア 0.19 g を得た。

実施例 408

ニコチン酸クロリド塩酸塩 (356mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) にナトリウムアジド (325mg) およびトリエチルアミン (0.836ml) を加え, 氷冷下 1.5 時間攪拌した。水を加え, ジエチルエーテルで抽出し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し, 得られた残渣にトルエン (10ml) を加え, 1 時間加熱還流した。室温まで冷却し, 実施例 196 で得られた化合物 (255mg) のアセトニトリル溶液 (5ml) を加え, 室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (抽出液; クロヘルム: メタノール=10:1 (v/v)) で精製し, 再結晶 (クロヘルム: メタノール: ヘキサン) することにより, 1-[2-[1-(3, 5-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2-フェニルエチリデン]-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-ピリジン-3-イルウレア (108mg, 42%) を得た。

実施例 409

実施例 405 で得られた化合物 (174mg) のジクロロメタン溶液 (5ml) に NMO (100mg) および MS4A を加え, 室温で 10 分攪拌した。さらに TPAP (8mg) を加え, 室温で 30 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (抽出液; クロヘルム: メタノール=40:1 (v/v)) で精製することにより, 2-[1-(3, 5-ジフルオロ

ベンゾイル)-2-オキソ-2-フェニルエチリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒド(76mg, 44%)を得た。

実施例427

N-[2-[1-ベンゾイル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-メチルベンゾスルホンアミド 376mg, ジクロロメタン40ml, メタノール10mlの溶液に室温下2Mトリメチルシリルジエタノールのヘキサン溶液 1.0mlを加え, 反応液を室温にて15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルムで溶出し, N-[2-[1-ベンゾイル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-N,4-ジメチルベンゾスルホンアミドを 310mg 得た。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し, 181mg (47%)の結晶を得た。

実施例434

2-(5-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-フェニルプロパン-1,3-ジオン 400mg, エタノール 10ml の溶液に室温下トリメチルシリルジエタノール 168mgを加え, 反応液を室温にて20時間攪拌した。反応液を濾過し, 得られた固形物を THF 10ml に溶解し, 室温下, 水素化ホ素ナトリウム 78mgを加え, 反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 10ml で希釈し, 有機層を飽和重曹水, 水, 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し, 溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール (100:1 (v/v)) で溶出し, 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[5-メチルアミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-3-フェニルプロパン-1,3-ジオン 163mg (48%)を得た。

実施例447

2-[5-(4-アミノベンジルアミノ)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン]-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3-メチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン 0.28 g およびヨウ化2-クロ-1-メチルピリジニウム 0.17 g を含むジクロロメタン溶液中に N,N'-ジイソプロピルエチルアミン 0.23 ml および N,N'-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)チオラ 0.18 g を順次添加後, 約2日間室温攪拌させた。反応液を適量の精製水にて洗浄後, 有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒留去により得られる残渣を

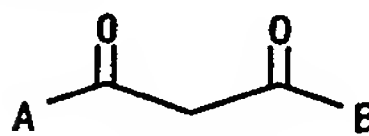
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2(v/v))溶出部よりN,N'-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)-N''-[4-({2-[1-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2-(3-メチルフェニル)エト-(Z)-イリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミノ}メチル)フェニル]グアニジン0.31 gを得た。

実施例448

実施例447で得られた化合物0.3 gを含む酢酸エチル溶液 3 ml中に4M塩酸含有酢酸エチル溶液 3 mlを滴下し約2.5時間室温撹拌した後、生じた白色結晶を濾取することによりN-[4-({2-[1-(3,5-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2-(3-メチルフェニル)エト-(Z)-イリデン]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミノ}メチル)フェニル]グアニジン 塩酸塩0.21 gを得た。

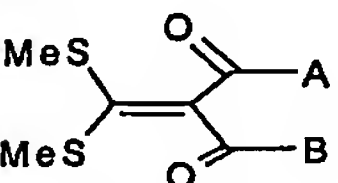
以下、上記参考例及び実施例で得られた化合物及びその物理化学的性状を表に示す。

表 9



Rex	A	B	DAT
1	Ph	2-Me-1,3-Thiaz-4-yl	FA:246
2	Ph	3-Mo-1-yl(CH ₂) ₂ O	FA:354
3	Ph	3-Me ₂ N-Ph	FA:268
4	Ph	Me(PhCH ₂)NCH ₂	FA:358
5	Py-3-yl	3,5-diF-Ph	FA:262
6	Ph	3,5-diF-Ph	FA:261
7	5-PhCH ₂ O-Py-3-yl	3,5-diF-Ph	FA:368
8	5-Me-Py-3-yl	3,5-diF-Ph	FA:276
9	1-Me-benzoIM-5-yl	3,5-diF-Ph	FA:315
10	6-Me-Py-3-yl	3,5-diF-Ph	FA:276

表 10



Rex	A	B	DAT (FA:)	Rex	A	B	DAT (FA:)
11	Ph	2-Me-1,3-Thiaz-4-yl	350	17	Py-3-yl	3,5-diF-Ph	366
12	Ph	Py-4-yl	330	18	Ph	3,5-diF-Ph	261
13	Ph	Py-3-yl	330	19	5-PhCH ₂ O-Py-3-yl	3,5-diF-Ph	368
14	Ph	3-Mo-1-yl(CH ₂) ₂ O	458	20	5-Me-Py-3-yl	3,5-diF-Ph	380
15	Ph	3-Me ₂ N-Ph	371	21	1-Me-benzoIM-5-yl	3,5-diF-Ph	419
16	Ph	Me(PhCH ₂)NCH ₂	462	22	6-Me-Py-3-yl	3,5-diF-Ph	380

表 11

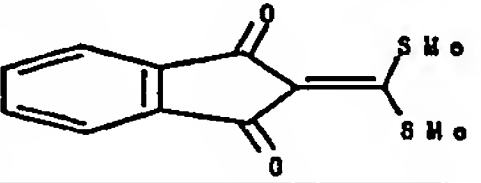
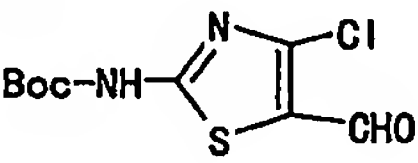
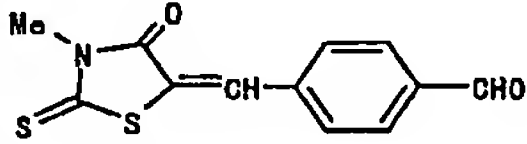
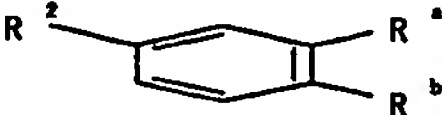
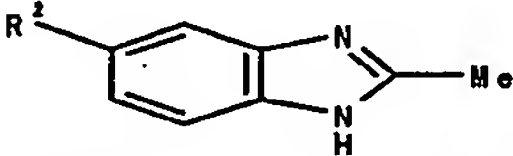
Rex	Str	DAT	Rex	Str	DAT
23		FA:251	55		FA:263
24		EI:263			

表 12



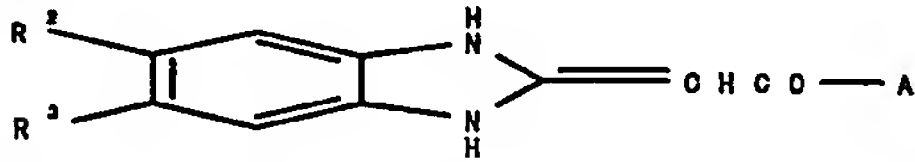
Rex	R ²	R ^a	R ^b	DAT	Rex	R ²	R ^a	R ^b	DAT
25	Py-3-ylCH ₂ NHSO ₂	NO ₂	NH ₂	FA:309	30	Py-3-yl(CH ₂) ₂	NH ₂	NH ₂	FA:214
26	Py-3-ylCH=CH	NO ₂	NH ₂	FA:242	31	Py-3-ylCH=CH	NO ₂	Cl	FA:261
27	Py-3-ylCH ₂ NHSO ₂	NH ₂	NH ₂	FA:279	56	4-MeO-Ph	NO ₂	NH ₂	FN:243
28	Py-3-ylCH ₂ O	NO ₂	NH ₂	FA:246	57	4-MeO-Ph	NO ₂	NHAc	FN:285
29	Py-3-ylCH ₂ O	NH ₂	NH ₂	FA:216					

表 13



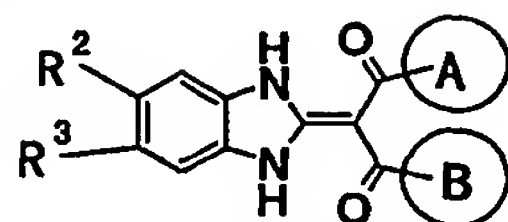
Rex	R ²	DAT	Rex	R ²	DAT
32	TBS-OCH ₂	FA:277	36	Py-3-yl(CH ₂) ₂	FA:238
33	Py-3-ylCH ₂ NHSO ₂	FA:303	58	4-MeO-Ph	FA:239
34	Py-3-ylCH ₂ O	FA:240	59	4-MeO-Ph(Me)NCO	FA:296
35	4-O ₂ N-PhCH ₂ O	FA:284	60	PhCH ₂ O-CO	FA:267

表 14



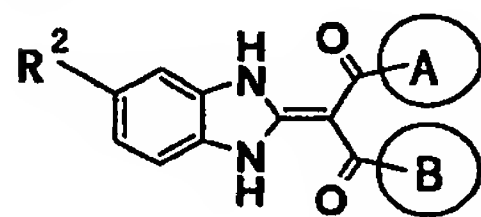
Rex	R ²	R ³	A	DAT (FA:)	Rex	R ²	R ³	A	DAT (FA:)
37	O ₂ N	H	Ph	282	48	PhCH ₂ S	H	Ph	359
38	O ₂ N	H	4-MeO-Ph	312	49	HOCH ₂	H	Ph	267
39	O ₂ N	H	2-MeO-Ph	312	50	TBS-OCH ₂	H	Ph	381
40	O ₂ N	H	2-Cl-Ph	316	51	Py-3-ylCH ₂ NHSO ₂	H	Ph	407
41	O ₂ N	H	2,3-diMeO-Ph	342	52	Py-3-ylCH ₂ O	H	3,5-diF-Ph	380
42	O ₂ N	H	Thiop-2-yl	286	53	4-O ₂ N-PhCH ₂ O	H	3,5-diF-Ph	424
43	O ₂ N	H	3,5-diF-Ph	318	54	Py-3-yl(CH ₂) ₂	H	3,5-diF-Ph	378
44	O ₂ N	Cl	3,5-diF-Ph	352	61	4-MeO-Ph	H	3-Me-Ph	357
45	H	H	3,5-diF-Ph	273	62	O ₂ N	H	3-Me-Ph	296
46	Ac	H	Ph	279	63	4-MeO-Ph(Me)NCO	H	3,5-diF-Ph	436
47	PhCH ₂ O	H	Ph	343	64	PhCH ₂ O-CO	H	3,5-diF-Ph	407

表 15



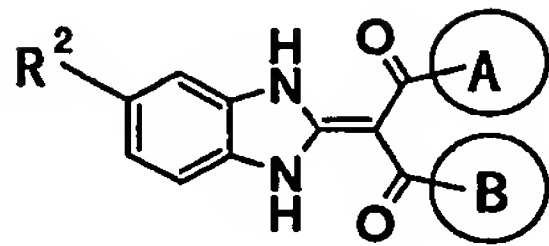
EX	R ²	R ³	A	B	Sa	DAT
1	Cl	H	Ph	Ph	—	FA: 375
2	O ₂ N	H	Ph	Ph	—	FA: 386
3	Me	H	Ph	Ph	—	FA: 355
4	H	H	3-F-Ph	3-F-Ph	—	FA: 377, N1: 7.30–7.33 (2H, m), 7.74–7.76 (2H, m), 13.15 (2H, s)
5	H	H	3,4-diCl-Ph	3,4-diCl-Ph	—	FA: 479
6	H	H	Fu-2-yl	Fu-2-yl	—	FA: 321
7	H	H	Thiop-2-yl	Thiop-2-yl	—	FA: 353
8	H	H	2-MeO-Ph	2-MeO-Ph	—	FA: 401
9	H	H	3-O ₂ N-Ph	3-O ₂ N-Ph	—	FA: 431, N1: 7.80–7.82 (2H, m), 8.00–8.01 (2H, m), 13.28 (2H, s)
10	Me	Me	Ph	Ph	—	FA: 369
11	H	H	3-F ₃ C-Ph	3-F ₃ C-Ph	—	FA: 477
12	H	H	3-MeOCO-Ph	3-MeOCO-Ph	—	FA: 457
13	H	H	3-Cl-CH ₂ -Ph	3-Cl-CH ₂ -Ph	—	FA: 437, N1: 4.59 (4H, s), 7.73–7.76 (2H, m), 13.13 (2H, s)
14	F	H	Ph	Ph	—	FA: 359
15	H	H	3-CN-Ph	3-CN-Ph	—	FA: 391
16	H	H	3-(PhCO)Ph	3-(PhCO)Ph	—	FA: 549
17	H	H	3-AcO-Ph	3-AcO-Ph	—	FA: 457
18	H	H	4-iPr-Ph	4-iPr-Ph	—	N1: 1.03 (d, 6H, J=9), 2.68 (m, 1H), 13.11 (m, 2H)
19	F	H	3-Me-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 387, N1: 2.11 (6H, s), 6.17–7.18 (9H, m), 7.50–7.73 (2H, m), 13.14–13.19 (2H, m)
20	MeO	H	3-Me-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 399
21	H	H	3,5-diF-Ph	3,5-diF-Ph	—	FA: 413
173	H ₂ N	Cl	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 440
429	4-AcNH-PhCH ₂ NH	Cl	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 587

表 16



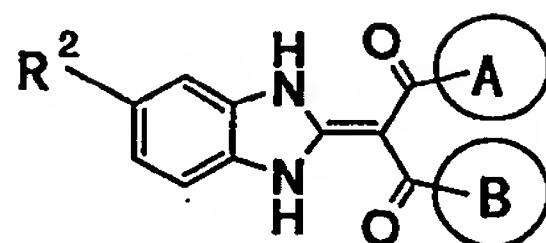
EX	R ²	A	B	Sa	DAT
22	PhCOCH ₂ OCO	Ph	Ph	—	FA: 503
23	PhCO	Ph	Ph	—	FA: 445
26	H	Ph	3,5-diF-Ph	—	FA: 377, N1: 7.30–7.34 (4H, m), 7.74–7.76 (2H, m), 13.15 (2H, s)
27	H	3-Me-Ph	Ph	—	FA: 355, N1: 2.10 (3H, s), 7.72–7.74 (2H, m), 13.11 (2H, s)
28	H	3-O ₂ N-Ph	Ph	—	FA: 386, N1: 7.74–7.79 (3H, m), 7.93–7.98 (2H, m), 13.20 (2H, s)
29	H	Ph	3,5-diMe-Ph	—	FA: 369, N1: 2.07 (6H, s), 6.68 (1H, s), 13.11 (2H, s)
30	H	Ph	3-AcO-Ph	—	FA: 399
31	H	Ph	3-Br-Ph	—	FA: 419, N1: 6.99–7.03 (1H, m), 7.73–7.75 (2H, m), 13.12 (2H, s)
32	H	Ph	2,6-diF-Ph	—	FA: 377

表 17



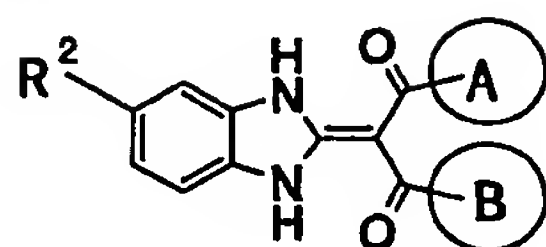
EX	R ²	A	B	Sa	DAT
33	H	Ph	3-(MeOCO) Ph	—	FA: 399
34	MeOCO	Ph	Ph	—	FA: 399
35	H	3,4-diF-Ph	3-O ₂ N-Ph	—	FA:422, N2:6.46-6.56 (1H, m), 6.83-6.93 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.72-7.87 (1H, m), 7.98-8.22 (2H, m), 12.79 (2H, s)
36	H	Ph	3,5-diCl-Ph	—	FA:342, N1:7.28-7.33 (5H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 13.15 (2H, s)
37	O ₂ N	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA: 422
38	H	3,5-diF-Ph	Thiop-2-yl	—	FA: 383
39	H	3-(Cl-CH ₂) Ph	Ph	—	FA: 389
40	H	3-H ₂ N-Ph	3,5-diF-Ph	HCl	FA:392, N1:6.90-7.24 (9H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 13.10 (2H, s)
41	H	3-H ₂ N-4-Me-Ph	3,5-diF-Ph	HCl	FA:406
42	H ₂ N	Ph	Ph	—	FA: 356
43	H	3-H ₂ N-Ph	Ph	—	FA: 356
44	H	Ph	3-(EtCONH) Ph	—	FA: 412
45	H	3-(MeCONH) Ph	3-(MeCONH) Ph	—	FA: 455
46	PhCONH	Ph	Ph	—	FA: 460
47	H	Ph	3-[Ph(CH ₂) ₄ CONH] Ph	—	FA: 516
48	H	3-(Py-4-ylCH ₂ CONH)Ph	3,5-diF-Ph	HCl	FA: 511
49	H	3,5-diF-Ph	3-(Et ₂ NCH ₂ CONH) Ph	HCl	FA: 505
50	EtCONH	Ph	Ph	—	FA: 412
51	PhCH ₂ CONH	Ph	Ph	—	FA: 474
52	H	3,5-diF-Ph	3-[Et ₂ N(CH ₂) ₂ CONH] Ph	HCl	FA: 519
79	H	Ph	3-[Py-4-yl(CH ₂) ₂ NHCH ₂] Ph	HCl	FA: 475
80	H	4-ClCH ₂ -Ph	4-(Mo-4-ylCH ₂) Ph	—	FA: 488
81	H	3-[Et ₂ N(CH ₂) ₂] Ph	3-[Et ₂ N(CH ₂) ₂] Ph	—	FA: 511
82	H	Ph	3-HO-Ph	—	FA:357, N1:6.45-6.48 (1H, m), 9.22 (1H, s), 13.04 (2H, s)
83	H	1M-4-ylCH ₂ NH-Ph	3,5-diF-Ph	HCl	FA:472, N1:4.28 (2H, s), 6.43-7.02 (7H, m), 7.25-.80 (5H, m), 9.06 (1H, s), 13.09 (2H, s), 14.3-14.8 (2H, m)

表 18



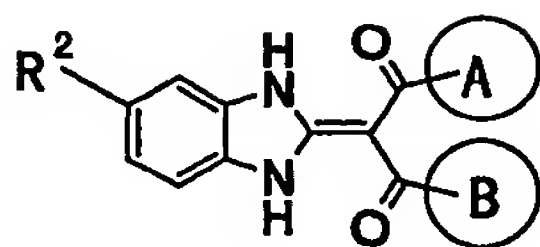
EX	R ²	A	B	Sa	DAT
84	H	Ph	Py-3-ylCH ₂ NHPh	HCl	FA: 447
85	H	Ph	3-(4-AcNHPhCH ₂ NH) Ph	—	FA: 503
86	H	3-(PrNH) Ph	3, 5-diF-Ph	HCl	FA: 434, N1: 0.93 (3H, t), 1.45-1.65 (2H, m), 3.01 (2H, t), 6.90-7.37 (9H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 13.13 (2H, s)
87	Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	Ph	—	FA: 447, N1: 4.32 (m, 2H), 6.40-6.89 (3H, m), 6.99-7.43 (12H, m), 7.78-8.64 (3H, m), 12.79 (2H, m)
88	H	3, 5-diF-Ph	3-(Ph(CH ₂) ₃ NH) Ph	HCl	FA: 510
89	4-(AcNH) PhCH ₂ NH	Ph	Ph	—	FA: 503
90	H	3, 5-diF-Ph	3-(MeO(CH ₂) ₂ NH) Ph	HCl	FA: 450, N1: 3.13-3.25 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 6.65-7.05 (7H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 13.02-13.18 (2H, m)
117	H	3, 4, 5,-triF-Ph	3-O ₂ N-Ph	—	FA: 440
118	H	3, 5-diF-Ph	Naph-2-yl	—	FA: 427
119	H	Benzo[b]Thiop-2-yl	Benzo[b]Thiop-2-yl	—	FA: 453
120	H	3, 5-diF-Ph	4-Cl-3-NO ₂ -Ph	—	FA: 456
121	H	3, 5-diF-Ph	3-O ₂ N-2-Me-Ph	—	FA: 436
122	H	3, 5-diF-Ph	Benzo[b]Thiop-2-yl	—	FA: 433
123	H	3, 5-diF-Ph	4-CN-Ph	—	FA: 402
124	H	3, 5-diF-Ph	3-O ₂ N-4-MeO-Ph	—	FA: 452
125	H	3, 5-diF-Ph	5-O ₂ N-Fu-2-yl	—	FA: 412
126	PhCO-OCH ₂	Ph	Ph	—	FA: 475
127	Ac	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 419
128	3-O ₂ N-PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 527
129	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 436
130	3-O ₂ N-PhCONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 541
131	TBS-OCH ₂	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 521
132	PhCH ₂ O	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 483
133	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-O ₂ N-Ph	—	FA: 467
134	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-F-Ph	—	FA: 440
135	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-O ₂ N-4-Me-Ph	—	FA: 481
136	PhCH ₂ S	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 498
137	Py-3-ylCH ₂ NHSO ₂	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA: 547
138	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-Me-Ph	—	FA: 436

表 19



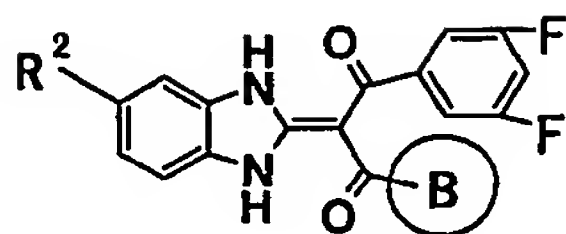
EX	R ²	A	B	Sa	DAT
139	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-F ₃ C-O-Ph	—	FA: 506
140	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-F ₃ C-Ph	—	FA: 490
141	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	2-F ₃ C-O-Ph	—	FA: 505
142	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-Cl-Ph	—	FA: 456
143	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-F-Ph	—	FA: 440
144	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	2, 3-diMe-Ph	—	FA: 450
145	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-MeO-Ph	—	FA: 452
146	Py-3-ylCH ₂ O	3, 5-diF-Ph	2, 3-diMe-Ph	—	FA: 512
147	Py-3-ylCH ₂ O	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 498
148	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	2-MeO-Ph	—	FA: 452
149	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	6-Cl-Py-3-yl	—	FA: 457
150	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-CN-Ph	—	FA: 447
151	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	Naph-1-yl	—	FA: 472
152	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-CN-Ph	—	FA: 447
153	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3, 4-diF-Ph	—	FA: 458
154	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-F ₃ C-Ph	—	FA: 490
155	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-AcO-Ph	—	FA: 480
156	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	Thiop-2-yl	—	FA: 428
157	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	2, 3-diMeO-Ph	—	FA: 482
158	O ₂ N	3-Me-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 414
160	O ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-AcO-2-Me-Ph	—	FA: 494
161	4-O ₂ N-PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 541
162	O ₂ N	4-F-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 418
163	O ₂ N	2-MeO-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 430
164	O ₂ N	2, 3-diMe-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 428
165	Py-3-yl(CH ₂) ₂	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 496
166	4-O ₂ N-PhCH ₂ O	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA: 541
167	H	3, 4, 5,-triF-Ph	3-H ₂ N-Ph	HCl	FA: 410
168	H	3, 5-diF-Ph	3-H ₂ N-2-Me-Ph	HCl	FA: 406
169	H	3, 5-diF-Ph	3-H ₂ N-4-Cl-Ph	—	FA: 426
170	H	3, 5-diF-Ph	3-H ₂ N-4-MeO-Ph	—	FA: 422
171	H	3, 5-diF-Ph	5-H ₂ N-Fu-2-yl	—	FA: 382

表 20



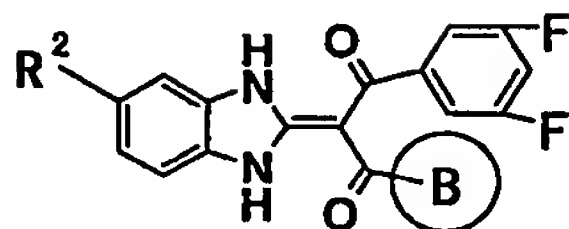
EX	R ²	A	B	Sa	DAT
159	4-O ₂ N-PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph	2, 3-diMe-Ph		FA:555
172	3-H ₂ N-PhCONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:511
174	3-H ₂ N-PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:497
175	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3, 5-diF-Ph	—	FA:428
176	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-H ₂ N-4-Me-Ph	—	FA:421
177	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-H ₂ N-Ph	—	FA:407
178	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	2-Me-Ph	—	FA:406
179	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-F ₃ C-O-Ph	—	FA:476
180	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-F ₃ C-Ph	—	FA:460
181	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-F-Ph	—	FA:410
182	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	2, 3-diMe-Ph	—	FA:420
183	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-MeO-Ph	—	FA:422
184	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	2-MeO-Ph	—	FA:422
185	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	2, 5-diF-Ph	—	FA:428
186	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	6-CN-Py-3-yl	—	FA:427
187	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3, 5-diMe-Ph	—	FA:420
188	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-CN-Ph	—	FA:417
189	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	4-CN-Ph	—	FA:417
190	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	Naph-1-yl	—	FA:442
191	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3, 4-diF-Ph	—	FA:428
192	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	5-Br-Py-3-yl	—	FA:501
193	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-AcO-Ph	—	FA:450
194	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	2, 3-diMeO-Ph	—	FA:452
195	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	Thiop-2-yl	—	FA:398
196	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:392
197	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:406
198	H ₂ N	3, 5-diF-Ph	3-AcO-2-Me-Ph	—	FA:464
199	4-H ₃ N-PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:511
200	4-H ₂ N-PhCH ₂ O	3, 5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:542
201	H ₂ N	4-F-Ph	3-Me-Ph	—	FA:388
202	H ₂ N	2-MeO-Ph	3-Me-Ph	—	FA:400
203	H ₂ N	2, 3-diMe-Ph	3-Me-Ph	—	FA:398
204	PhCONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:496
205	4-(Et ₂ NCO)PhCH ₂ NH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:581
206	Py-2-ylCH ₂ CONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:511
207	(4-MeO-Ph)(CH ₂) ₂ CONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:554
208	3-F-PhCONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:514
209	4-MeO-PhCH ₂ CONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:540
210	4-Me ₂ N-PhCONH	3, 5-diF-Ph	Ph	—	FA:539

表 21



EX	R ²	B	Sa	DAT
211	4-Ac-PhCONH	Ph	—	FA: 538
212	2-Me-PhCONH	Ph	—	FA: 510, N1: 2.42 (3H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.11-7.21 (3H, m), 7.29-7.34 (4H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=7.8Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.8, 1.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, s), 10.45 (1H, s), 13.10 (1H, s), 13.14 (1H, s)
213	4-AcNH-PhCONH	Ph	—	FA: 553
214	Py-3-yl-CONH	Ph	—	FA: 497
215	3-Cl-PhCONH	Ph	—	FA: 530
216	MeOCO(CH ₂) ₂ CONH	Ph	—	FA: 506
217	4-MeOCO-PhCONH	Ph	—	FA: 554
218	4-Me-PhCH ₂ CONH	Ph	—	FA: 524
219	BenzolM-5-ylCONH	Ph	—	FA: 536
220	Thiop-2-ylCOCONH	Ph	—	FA: 530
221	3-AcNH-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 488
222	3-(cPrNHCO)PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 565
223	4-(4-F-PhNHNHCO)PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 634
224	4-H ₂ NCO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 525
225	4-(iPrNHCO)PhCH ₂ NH	4-F-Ph	—	FA: 585
226	Pyra-2-ylCONH	3-Me-Ph	—	FA: 512
227	Py-3-ylCONH	4-F-Ph	—	FA: 515
228	cPrNHCO	2-MeO-Ph	—	FA: 595
229	H ₂ NCO	2-MeO-Ph	—	FA: 555
230	PhO-CONH	Ph	—	FA: 512
231	MeSO ₂ NH	Ph	—	FA: 470
232	4-AcNH-PhSO ₂ NH	Ph	—	FA: 589
233	4-F-PhSO ₂ NH	3-Me-Ph	—	FA: 566
234	4-MeO-PhSO ₂ NH	4-F-Ph	—	FA: 600
235	3-F ₃ C-PhSO ₂ NH	2-MeO-Ph	—	FA: 551
236		2-MeO-Ph	—	FA: 587
237		Ph	—	FA: 587
238	6-F ₃ C-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	HCl	FA: 550
239	Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 483
240	Me(Py-3-ylCH ₂)N	Ph	—	FA: 497
241	4-AcNH-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 539, N1: 2.02 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.65-7.53 (15H, m), 9.88 (1H, s), 12.81 (2H, m)
242		Ph	—	FA: 639
243		Ph	HCl	FA: 669

表 22



EX	R ²	B	Sa	DAT
244	1-Me-5-F ₃ C-Pyrazo-3-ylThiop-2-ylCH ₂ NH	Ph	HCl	FA: 636, N1: 3.99 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.82-6.95 (5H, m), 7.09-7.20 (4H, m), 7.23 (1H, d, J=2.5Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=3.4Hz), 7.51 (1H, d, J=8.7Hz), 12.89 (1H, s), 12.95 (1H, s)
245	Py-4-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 483, N1: 4.34 (2H, d, J=5.8Hz), 6.55 (1H, t, J=5.8Hz), 6.68 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 6.82-6.94 (4H, m), 7.09-7.18 (3H, m), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 7.38 (2H, d, J=5.8Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (2H, d, J=5.8Hz), 12.77 (1H, s), 12.88 (1H, s)
246	(4-Me ₂ N-PhCH ₂) ₂ N	Ph	—	FA: 658
247	4-HOOC-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 526
248	3-HO-5-HOCH ₂ -2-Me-Py-4ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 543
249	6-Cl-imidazo[1,2-a]Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 556
250	IM-3-ylCH ₂ NH	Ph	2HCl	FA: 472
251	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-Me-Ph	—	FA: 553, N1: 2.02 (3H, m), 2.14 (3H, s), 4.21 (2H, d), 6.80-7.15 (10H, m), 7.25-7.55 (5H, m), 9.85-9.90 (1H, m), 12.76-12.90 (2H, m)
252	Thiaz-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 489
253	PhCOCH ₂ NH	Ph	—	FA: 510
254	1-Oxido-Py-4-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 499
255	5-(4-Cl-Ph)Fu-2-ylCH ₂ NH	Ph	HCl	FA: 582
256	Thiaz-5-ylCH ₂ NH	Ph	2HCl	FA: 489, N1: 4.77 (2H, s), 6.88-6.98 (3H, m), 7.11-7.21 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=7Hz), 7.55 (1H, br), 7.66 (1H, t, J=9Hz), 7.82 (1H, d, J=4 Hz), 9.15 (1H, d, J=9 Hz), 13.10 (2H, br)
257	5,6-diCl-Py-3-yl-CH ₂ NH	Ph	—	FA: 551
258	Pyrazi-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 484
259	5-Br-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 561
260	Pyrim-5-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 484 N1: 4.35 (2H, m), 6.47-9.12 (15H, m), 12.84 (2H, m)
261	6-Me-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 497
262	2-Me-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 497
263	3-F ₃ C-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 550
264	2-OH-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 498
265	1-Me-IM-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 486
266	3-HOOC-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 526
267	3-MeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 512
268	4-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 527
269	Py-3-ylCH ₂ NHCH ₂	Ph	—	FA: 497
270	4-F-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 500

表 22 の続き


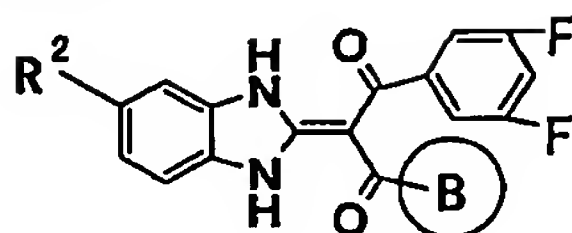
271	6-AcNH-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 540
272	4-HO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 498
273	PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 482
276	4-AcNH-PhNHCH ₂	Ph	—	FA: 539
277	Py-3-ylNHCH ₂	Ph	—	FA: 483
278	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-F-Ph	—	FA: 557
279	(Py-3-yl)(CH ₂) ₂ NHCH ₂	Ph	—	FA: 511
280	4-Br-Thiop-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 567
281	Py-3-ylCH ₂ NH	3-F-Ph	—	FA: 501
282	2-H ₂ N-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	HCl	FA: 498
283		Ph	HCl	FA: 584
284	4-CN-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 507
285	4-MeOCO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 540
274	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-H ₂ N-4-Me-Ph	—	FA: 568, N1: 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 4.21 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.25-6.95 (9H, m), 7.25-7.55 (5H, m), 9.88 (1H, s), 12.68 (1H, s), 12.77 (1H, s)
275	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-H ₂ N-Ph	—	FA: 554, N1: 2.02 (3H, s), 4.21 (2H, m), 5.00 (2H, s), 6.45-7.00 (10H, m), 7.28-7.56 (5H, m), 9.88 (1H, s), 12.70 (1H, s), 12.79 (1H, s)
286	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-Me-Ph	—	FA: 553

表 23

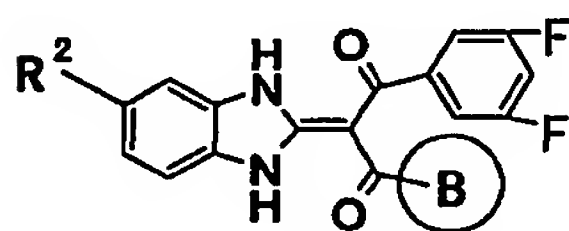


EX	R ²	B	Sa	DAT
287	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2-F ₃ C-O-Ph	—	FA:622
288	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-Cl-Ph	—	FA:573 N1 : 2.02 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.9Hz), 6.36 (1H, t, J = 5.8Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 6.88-6.92 (3H, m), 6.98 (1H, tt, J = 8.3, 2.4Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3Hz), 9.88 (1H, s), 12.81 (1H, s), 12.90 (1H, s)
289	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-F-Ph	—	FA:557 N1:2.01 (3H, s), 4.21 (2H, m), 6.34 (1H, s), 6.65-7.53 (14H, m), 9.87 (1H, s), 12.80 (2H, m)
290	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2,3-diMe-Ph	—	FA:567, N1:2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.35 (1H, br), 6.67-6.73 (3H, m), 6.77-6.94 (5H, m), 7.31 (2H, d, J=9Hz), 7.43 (1H, d, J=9Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 9.88 (1H, s), 12.85 (1H, s), 12.94 (1H, s)
291	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-MeO-Ph	—	FA:569 N1 : 2.02 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.3Hz), 6.35 (1H, t, J = 5.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.5Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.3, 2.5Hz), 6.79 (1H, s), 6.86-6.87 (4H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3Hz), 9.89 (1H, s), 12.78 (1H, s), 12.87 (1H, s)
292	4-HO-3-O ₂ N-PhNHCH ₂	Ph	—	FA:543
293	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph	—	FA:569, N1:2.02 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.3Hz), 6.34 (1H, t, J=5.9Hz), 6.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.61-6.71 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.88 (1H, s), 12.84 (1H, s), 12.94 (1H, s)
294	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3,5-diMe-Ph	—	FA:567
295	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-CN-Ph	—	FA:564
296	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2-F-Ph	—	FA:557, N2:2.19 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.46-7.87 (15H, m), 9.93 (1H, s), 12.65 (2H, m)
297	4-AcNH-PhCH ₂ NH	4-CN-Ph	—	FA:564, N1 :2.01 (3H, s), 4.21 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.67-7.87 (14H, m), 9.88 (1H, s), 12.86 (2H, m)
298	4-AcNH-PhCH ₂ NH	Naph-1-yl	—	FA:589, N1:2.02 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.38 (1H, br), 6.47-6.58 (3H, m), 6.71 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 6.91 (1H, s), 7.17-7.26 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 9 Hz), 7.42-7.54 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8 Hz), 9.89 (1H, s), 12.90 (1H, s), 12.99 (1H, s)
299	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3,4-diF-Ph	—	FA:575
300	3-CN-PhCH ₂ NH	4-F-Ph	—	FA:525
301	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2-Cl-Ph	—	FA:573, N1 : 2.02 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.3Hz), 6.38 (1H, t, J = 5.9Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 6.83-6.96 (4H, m), 7.05-7.17 (4H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.8Hz), 9.88 (1H, s), 12.87 (1H, s), 12.97 (1H, s)

表 23 の続き

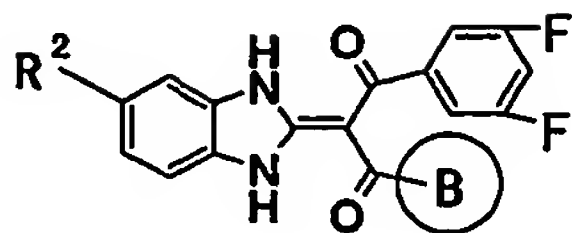
302	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2, 5-diF-Ph	—	FA:575, N1:2.02 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.30-6.75 (2H, m), 6.82-7.10 (7H, m), 7.27-7.57 (5H, m), 9.88 (1H, s), 12.80-13.05 (2H, m)
303	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2-F ₃ C-Ph	—	FA:607, N1:2.02 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.38 (1H, m), 6.60-6.95 (5H, m), 7.22-7.56 (9H, m), 9.88 (1H, s), 12.85-13.00 (2H, m)
304	4-AcNH-PhCH ₂ NH	6-Cl-Py-3-yl	—	FA:574
305	4-AcNH-PhCH ₂ NH	5-Br-Py-3-yl	—	FA:618
306	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-Br-Ph	—	FA:616
307	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-AcO-Ph	—	FA:597
308	4-HO-3-MeO-PhCH ₂ NH	3, 5-diMeO-Ph	—	FA:588
309	4-HOOC-PhCH ₂ NH	4-F-Ph	—	FA:544
310	4-AcNH-PhCH ₂ NH	Thiop-2-yl	—	FA:545
311	4-AcNH-PhCH ₂ NH	2, 3-diMeO-Ph	—	FA:599, N1:2.02 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.21 (2H, d, J=5.8Hz), 6.35 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.59-6.61 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.74-6.79 (4H, m), 6.85-6.91 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.88 (1H, s), 12.84 (1H, s), 12.93 (1H, s)

表 24



EX	R ²	B	Sa	DAT
312	4-[Mo-4-yl (CH ₂) ₂ O]PhCH ₂ NH	4-F-Ph	—	FA:629
313	4-HO-PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph	—	FA:528
314	3-EtO-4-MeO-PhCH ₂ NH	3-Me-Ph	—	FA:570
315	4-(Me ₂ N (CH ₂) ₃ O)PhCH ₂ NH	3-Me-Ph	—	FA:597
316	1, 3-benzoThiaz-6-ylCH ₂ NH	3-Me-Ph	—	FA:553
317	4-[Mo-4-yl (CH ₂) ₂ O]PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph	—	FA:641
318	3-HOOC-PhCH ₂ NH	2-MeO-Ph	—	FA:556
319	3-CN-PhCH ₂ NH	3-Me-Ph	—	FA:521
320	1-PhCH ₂ -Pipe-4-ylCH ₂ NH	Ph	HCl	FA:579
321	PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:482
322	Naph-2-yl-CH ₂ NH	Ph	—	FA:532
323	4-Me-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:496
324	3-MeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:512
325	2-CN-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:507
326	3-F ₃ C-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:550
327	3-Br-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:560
328	4-HO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:498
329	4-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:527
330	4-MeS-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA:528
331	2-MeO-Naph-1-yl-CH ₂ NH	Ph	—	FA:562

表 25



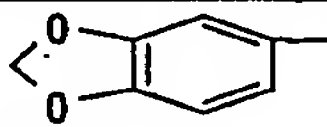
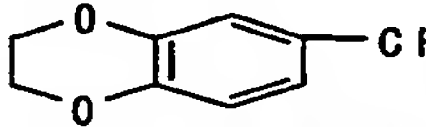
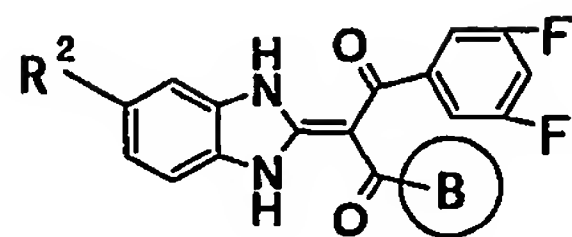
EX	R ²	B	Sa	DAT
332	5, 6, 7, 8, -tetrahydro-Naph-2-yl-CH ₂ NH	Ph	—	FA: 536
333	2, 3-dihydro-benzo[b]Fu-5-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 524
334		Ph	—	FA: 526
335		Ph	—	FA: 540
336	3, 4-diMeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 542
337	2, 5-diF-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 518
338	3, 5-diF ₃ C-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 618
339	5-Et-Fu-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 500
340	Thiop-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 488
341	1-MeO-CO(CH ₂) ₂ -Pyrr-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 557
342	Pen-NH	Ph	—	FA: 462
343	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂ NH	Ph	—	FA: 526
344	Ph(CH ₂) ₃ NH	Ph	—	FA: 510
345	Me(Py-3-yl)CHNH	Ph	—	FA: 497
346	4-Pen-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 552
347	biPh-4-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 558
348	4-F ₃ C-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 550
349	2-Cl-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 516
350	4-MeO-CO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 540
351	3-CN-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 507
352	4-Me ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 525
353	4-Pyrroli-1-yl-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 551
354	4-PrO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 540
355	4-HOCOCH ₂ O-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 556
356	4-PhO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 574
357	3-(3-F ₃ C-PhO)PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 642
358	4-PhCH ₂ O-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 588
359	4-biPhO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 650
360	2-(4-Cl-PhS)-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 624
361	6-MeO-Naph-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 562
362	1-HO-Naph-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 548
363	9H-Fluoren-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 570
364	2-Cl-5-F-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 534
365	3, 5-diHO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 514
366	2-HO-3-MeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 528
367	2-HO-4-Me ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 569
368	2-HO-5-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 543
369	4-HO-3-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 543
370	4-HO-3-MeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 528
371	2, 4-diMeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 542
372	3-MeO-2-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 557
373	4-(Mo-1-yl)-2-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 612

表 26

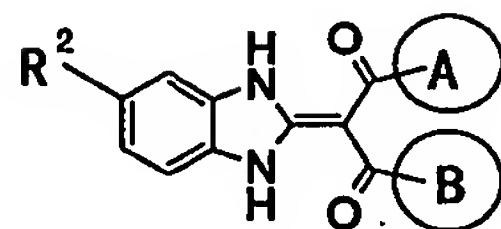


EX	R ²	B	Sa	DAT
374	3, 5-diCl-6-HO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 566
375	3, 4-diMeO-2-O ₂ N-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 587
376	4-MeO-5, 6-diMe-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 540
377	3-HO-4, 5-diMeO-PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 558
378	1-PhSO ₂ -Pyr-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 611
379	5-AcOCH ₂ -Fu-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 544
380	5-Me-Thiop-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 502
381	5-Thiop-2-ylThiop-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 570
382	4-Br-Thiop-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 566
383	2-Ph-1M-4-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 548
384	2-H ₂ N-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 498
385	Indol-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 521
386	1-(4-Me-PhSO ₂) indol-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 675
387	3-Me-benzo[b]Thiop-2-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 552
388	quinolin-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 533
389	5-PhCH ₂ O-1H-pyrrolo[2, 3-c]Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 628
390	PrNH	Ph	—	FA: 434
391	cHex-CH ₂ NH	Ph	—	FA: 488
392	PhCH ₂ NH	Ph	—	FA: 496
393	1-Tr-BenzolM-5-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 550
394	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3-OH-Ph	—	FA: 555
395	Me(Py-3-yl)C=N	Ph	—	FA: 495
396	Me(Py-3-yl)CH ₂ NH	Ph	HCl	FA: 497
397	H	6-Me-Py-3-yl	—	FA: 392
398	H	1-Me-benzolM-5-yl	—	FA: 431
399	Me(HO)CH ₂	Ph	—	FA: 421
400	1-Oxido-Py-3-ylCH ₂ NH	Ph	—	FA: 499
401	HO	Ph	—	FA: 393

表 27

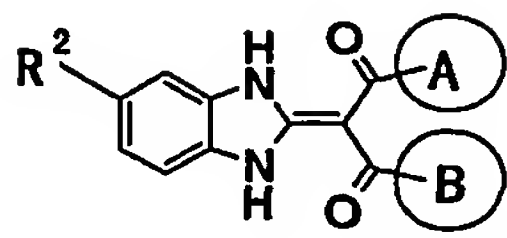
Ex	Str	DAT
110		FA: 391
111		FA: 394
450		FA: 542, FN: 540

表 28



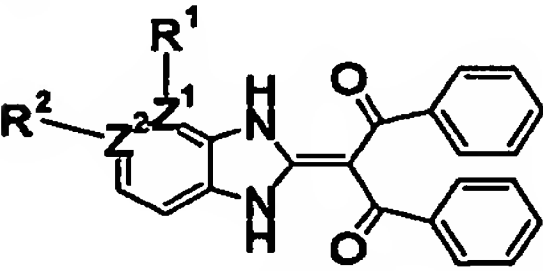
EX	R ²	A	B	Sa	DAT
402	Py-3-ylCH ₂ O	3,5-diF-Ph	Ph	Oxal	FA:483
403	PhCH ₂ SO ₂	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:530
404	1-Oxido-Py-3-ylCH=N	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:497
405	HOCH ₂	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:407
406	BenzolM-5-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:522
407	PhNHCSNH	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:527
408	Py-3-ylNHCONH	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:512
409	HCO	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:405
410	4-AcNHPhCH ₂ NH	3-Me-Ph	3-Me-Ph	—	FA:531
411	H ₂ N	3-Me-Ph	3-Me-Ph	—	FA:384
412	4-H ₂ N-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	2,3-diMe-Ph	—	FN:523
413	4-iPrNHOC-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:581
414	4-HOOC-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:540
415	4-[Pyrroli-1-yl(CH ₂) ₂ O]-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:609
416	PhO-CONH	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:512
417	4-MeOCH ₂ CONH-PhCH ₂ (MeOCH ₂ CO)N	3,5-diF-Ph	2,3-diMe-Ph	—	FA:669
418	4-cBuCONH-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	2,3-diMe-Ph	—	FA:607
419	4-Et ₂ N(CH ₂) ₂ CONH-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	2,3-diMe-Ph	Oxal	FA:652
420	4-MeNHCH ₂ CONH-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	2,3-diMe-Ph	Oxal	FA:596
422	1,3-Thiaz-5-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	Oxal	FA:503
423	2-H ₂ N-1,3-Thiaz-5-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:518
424	2-AcNH-1,3-Thiaz-5-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:560
425	4-MeO-Ph	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:497
426	1-PhCH ₂ -Pipe-4-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	Ph	HCl	FA:579
427	4-Me-PhSO ₂ (Me)N	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:560
428	1,3-Thiaz-5-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	2,3-diMe-Ph	Oxal	FA:517
430	4-MeO-PhNHCO	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:526
431	PhCH ₂ O-CO	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:511
432	HOOC	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:421
433	4-F-PhCO(Me)N	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:528
434	MeNH	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:406
435	2-tBuO-CONH-4-Cl-1,3-Thiaz-5-ylCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:652
436	2-tBuO-CONH-4-Cl-1,3-Thiaz-5-ylCH=N	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:650
437	4-AcNH-PhCH ₂ NH	3,5-diF-Ph	3-AcO-2-Me-Ph	—	FA:611

表 29



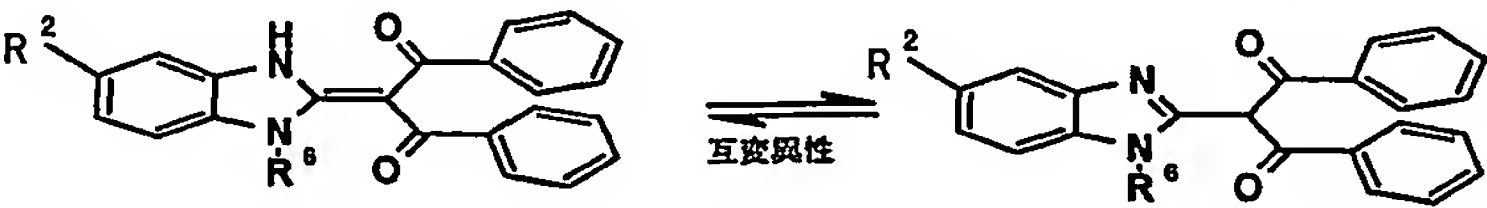
EX	R²	A	B	Sa	DAT
421	1,3-Thiaz-5-ylCH₂NH	3,5-diF-Ph	2-MeO-Ph	Oxal	FA:519, N1:3.64 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=8Hz), 6.68-6.72 (2H, m), 6.77 (2H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.90 (1H, tt, J=2Hz, 9Hz), 6.97 (1H, d, J=2Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=9Hz), 7.89 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.90 (1H, s), 12.96 (1H, s)
438	4-AcNH-PhCH₂NH	3,5-diF-Ph	3-HO-2-Me-Ph	—	FA:569
439	4-Ac (Me) N-PhCH₂NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:567
440	4-F₃CCONH-PhCH₂NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:607
441	4-MeSO₂NH-PhCH₂NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:589
442	4-AcNH-PhCH₂O	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:554, N1:2.05 (3H, s), 2.51 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.86-7.07 (7H, m), 7.14 (1H, d, J=7Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=9Hz), 7.61 (2H, d, J=9Hz), 7.64 (1H, s), 9.98 (1H, s), 13.06 (2H, s)
443	4-AcNH-PhCH₂NH	4-F-Ph	3-Me-Ph	—	FA:535
444	4-AcNH-PhCH₂NH	2-MeO-Ph	3-Me-Ph	—	FA:547
445	4-AcNH-PhCH₂NH	2,3-diMe-Ph	3-Me-Ph	—	FA:545
446	4-MeO-Ph (Me) NCO	3,5-diF-Ph	Ph	—	FA:540
447	4-[BocHNC (NBoc) NH]-PhCH₂NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:753
448	4-[H₂NC (NH) NH]-PhCH₂NH	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	HCl	FA:553
449	4-MeSO₂NH-PhCH₂ (MeSO₂) N	3,5-diF-Ph	3-Me-Ph	—	FA:667

表 30



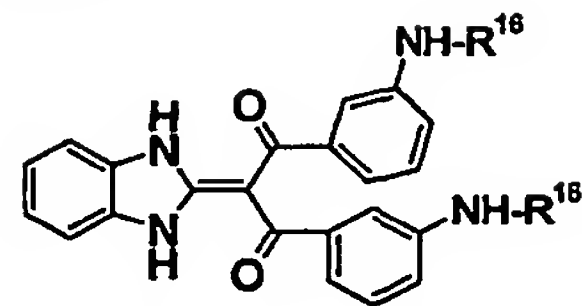
Ex	R¹-Z¹	R²-Z²	DAT
24	CH	N	FA:342, N1:7.04-7.38 (11H, m), 8.00 (1H, m), 8.34 (1H, m), 13.13-13.19 (2H, m)
25	N	CH	FA:342, N1:7.04-7.34 (10H, m), 7.66 (1H, m), 8.41 (1H, m), 8.91 (1H, m), 13.21 (m, 2H)

表 31



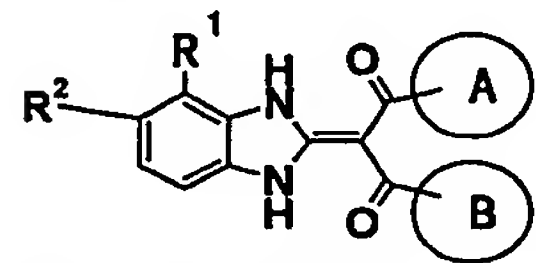
Ex	R²	R⁶	Sa	DAT
114	H	Me	—	FA:355
115	H	PhCH₂	—	FA:429
116	Me	Et₂N	HCl	FA:426

表 32



Ex	R ¹⁶	DAT	Ex	R ¹⁶	DAT
53	Ac	FA: 455	71	BuSO ₂	FA: 611
54	PhCO	FA: 579	72	Me ₂ NSO ₂	FA: 585
55	2-F ₃ C-PhCO	FA: 715	73	PhCH ₂ SO ₂	FA: 679
56		FA: 973	74	PhSO ₂	FA: 651
57	2-Me-PhCO	FA: 607	75	3-Me-PhSO ₂	FA: 679
58	PhCH ₂ CO	FA: 607	76	2, 4-di-F-PhSO ₂	FA: 723
59	2-PyCO	FA: 581	77	4-MeO-PhSO ₂	FA: 711
60	MeOCH ₂ CO	FA: 515	78	3-O ₂ N-PhSO ₂	FA: 741
61	4-F-PhCO	FA: 615	91	cHex-CH ₂	FA: 563
62	iPrCO	FA: 511	92	PhCH ₂	FA: 551
63	3-Cl-PhCO	FA: 647	93	2- (EtO) PhCH ₂	FA: 639
64	3-MeO-PhCO	FA: 639	94	3-BrPhCH ₂	FA: 709
65	EtOCOCO	FA: 571	95	3-MePhCH ₂	FA: 579
66	4-CN-PhCO	FA: 629	96	3-NO ₂ PhCH ₂	FA: 641
67	iPrSO ₂	FA: 583	97	4- (MeOCO) PhCH ₂	FA: 667
68	4-F-PhSO ₂	FA: 687	98	2, 4-diF-PhCH ₂	FA: 623
69	2-F ₃ C-PhSO ₂	FA: 787	99	3-PyCH ₂	FA: 553
70	MeSO ₂	FA: 527	100	4-IM-CH ₂	FA: 530

表 33



EX	R ¹	R ²	A	B	Sa	DAT
101	H	H	2-Me-1, 3-Thiaz-4-yl	Ph	—	FA:362, N1:2.30 (3H, s), 7.64 (1H, s), 13.04 (2H, s)
102	H	MeO	Ph	Ph	—	FA: 371
103	H	H	4-Py	Ph	—	FA: 342
104	Me	H	Ph	Ph	—	FA: 355
105	H	H	3-Py	Ph	—	FA:342, N1:8.24 (1H, dd, J=1.5, 4.4), 8.42 (1H, d, J=1.5), 13.18 (2H, s)
106	H	H	Ph	3- {Mo-4-yl (CH ₂) ₂ O} Ph	—	FA: 470
107	H	H	Ph	3-Me ₂ NPh	—	FA: 384
108	H	H	Ph	3- {Me (PhCH ₂) NCH ₂ } Ph	HCl	FA: 474
109	H	H	3, 5-diF-Ph	Py-3-yl	HCl	FA:378, N1:7.79-7.81 (2H, m), 8.74 (1H, d, J=1.5), 13.28 (2H, s)
112	H	H	5-HO-Py-3-yl	3, 5-diF-Ph	—	FA: 394
113	H	OH	3-MePh	3-MePh	—	FA: 383

産業上の利用可能性

本発明化合物は GnRH 受容体拮抗作用に基づく性ホルモン低下作用を有しているため、性ホルモン依存性疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症や子宮筋腫などの治療に有用である (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 7100-7104 (1990))。

以下、本発明医薬並びに化合物の GnRH 受容体拮抗作用を、 ^{125}I -D-Trp⁶-LHRH のヒトGnRH 受容体への結合阻害率を測定することによって評価した。

1. GnRH 受容体拮抗作用試験

(1) ヒトGnRH 受容体発現 CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞の調製

ヒトGnRH 受容体発現は、通常の蛋白発現法 (Chapter 9 In: Current Protocols In Molecular Biology: ed. by F. M. Ausubel et. al., Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience, 9.0.1-9.9.6 (1987), S. S. Kaker et. al., Biol. Biophys. Res. Commun. 189, 289-295 (1992), R. Grosse et. al., Mol. Endocrinol. 11, 1305-1318 (1997)) と同様に行われた。まず、CHO 細胞を培養 (培地: α MEM, 10% FCS, 抗生物質-抗真菌剤含有) し、ヒトGnRH 受容体遺伝子 (配列番号:1) を導入した発現ベクターおよびトランスフェクション用試薬 FuGENE6 (ベリンガーマンハイム社製) を添加して 24 時間反応させてトランスフェクトすることにより、ヒトGnRH 受容体 (配列番号:2, S. S. Kaker et. al., Biol. Biophys. Res. Commun. 189, 289-295 (1992)) を安定発現する CHO 細胞を得た。目的の受容体が発現していることは PCR 法により確認した。

(2) ヒトGnRH 受容体を含有する CHO 細胞膜画分の調製

上記(1)で調製したヒトGnRH 受容体発現 CHO 細胞 (3×10^8 個) にリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を添加して回収し、 $100 \times G$ で 3 分間遠心した。細胞のペレットにホジネットバッファー (10mM NaHCO_3 , 5mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸), pH 7.5) を 100 ml 添加し、ホリトンホジナイザーを用いてホジネットした。 $400 \times G$ で 15 分間遠心し、その上清を超遠心管にとり $100,000 \times G$ で 1 時間遠心し、膜画分の沈殿物を得た。この沈殿物を保存用バッファー (25mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, $10 \mu\text{g/ml}$ プロテアーゼ阻害剤 (Pefabloc SC (Merck 社製)), $1 \mu\text{g/ml}$ ペプスタチンA, $20 \mu\text{g/ml}$ ロイペプチン, 0.03% アジ化ナトリウム, pH 7.5) 60 ml に懸濁し、分注して -80°C で保存し、使用の都度解凍して使用した。

(3) ^{125}I -D-Trp⁶-LHRH 結合阻害率の測定

上記(2)で調製したヒトGnRH 受容体を含有する CHO 細胞膜画分をアッセイバッファー (HBSS (ハクス平衡塩溶液), 20mM HEPES, 0.1% BSA (ウシ血清アルブミン), $100 \mu\text{g/ml}$ バシラジン, pH 7.4) で希釈して 20μ

g/ml とし、チューブに 148 μ l ずつ分注した。さらに DMSO に溶解した様々な濃度の被験化合物 2 μ l と 0.1nM の 125 I-D-Trp⁶-LHRH (50 μ l) (配列番号:3) を添加することによって反応を開始した。さらに、最大結合量を測定するために被験化合物の代わりに DMSO (2 μ l) を添加した反応液を、非特異的結合量を測定するために被験化合物の代わりに 100 μ M LHRH (2 μ l) (配列番号:4) を添加した反応液を用意した。これらの反応液を 4°C で 3 時間インキュベートした。インキュベーション後、0.5%トリエチルアミンにて処理したワットマングラスフィルター (GF/B) を用いて反応液を吸引濾過することによって反応を停止した。濾紙上に残った放射活性は、 γ -カウンターを用いて測定した。次いで、式: $PMB = (SB - NSB) / (TB - NSB) \times 100$ (式中、TB: 最大結合放射活性, SB: 被験化合物を加えたときの放射活性, NSB: 非特異的結合放射活性を示す。) により、様々な濃度における被験化合物の結合阻害率 (%) (PMB) を算出した。各濃度における被験化合物の PMB をプロットし、PMB=50%を与える被験化合物の濃度 (IC_{50} 値) を求めた。試験の結果、表 6 の化合物 No 178a, 実施例 40, 43, 79, 83, 87, 132, 146, 147, 169, 209, 224, 239, 241, 245, 251, 256, 258, 290, 293, 400, 402, 421, 422 又は 423 の化合物が、 10^{-10} M 乃至 10^{-9} M の結合阻害活性を有することが確認された。特にジヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデン置換プロパン-1, 3-ジオン骨格を有する本発明化合物が、現在上市されているペプチク性アンタゴニスト セトロリックスと同等の GnRH 受容体結合阻害活性を有することが確認された。

2. GnRH 誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験

化合物の *in vivo* における性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 拮抗作用を、ラットに GnRH を投与して誘発される血中テストステロンの上昇反応に対する阻害作用によって評価した。

実験には 9 週齢の Wistar 系雄性ラット (日本エスエルシー) を使用した。GnRH (ペプチク研, LHRH (human)) (配列番号:4) はラットの臀部の筋肉内に投与した (30 ng/ラット)。被験化合物は 6.7% DMSO, 6.7% PEG400, 6.7% Tween80 水溶液に溶解または懸濁し、GnRH 投与の 3 時間前に 30 mg/kg の用量で経口投与した。GnRH 投与 1 時間後に採血し、血清中のテストステロン濃度を特異的なラジオイムノアッセイ法 (ヤマト社 RIA キット) により測定した。

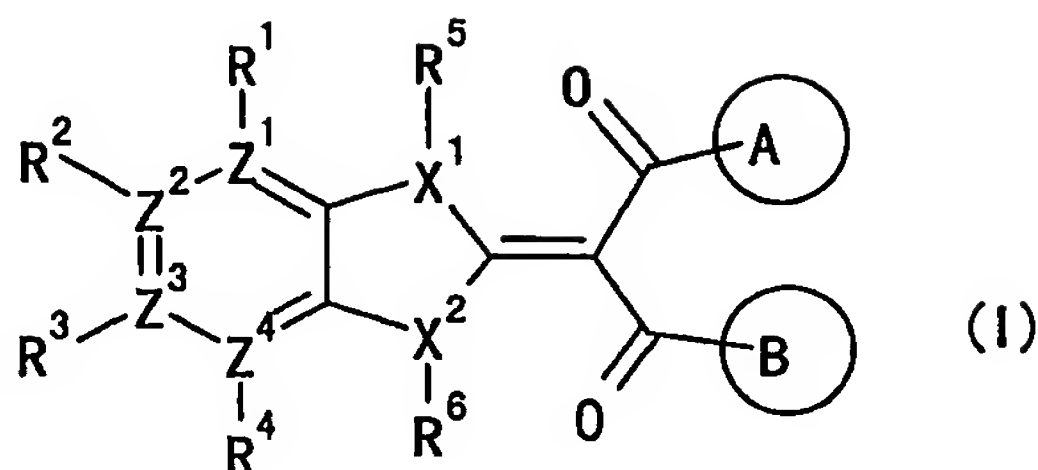
GnRH を投与しないラットの血清中テストステロン濃度を T_n , 被験化合物のかわりに溶媒を投与したラットの血清中テストステロン濃度を T_c , 被験化合物を投与したラットの血清中テストステロン濃度を T_s とし、式: $IA = (T_c - T_s) / (T_c - T_n) \times 100$ により被験化合物の阻害活性 (%) (IA) を算出した (T_n まで低下させた場合に $IA = 100\%$ となる)。試験の結果、表 5 の化合物 No 63a, 表 6 の化合物 No 167a, 169a, 173a 実施例 40, 212, 241, 244, 245, 251, 256, 260, 274, 275, 288, 289, 290, 291, 293, 296, 297, 298,

301, 302, 303, 311 又は 421 の化合物は 50%より大きい阻害活性を示した。

以上試験 1 及び 2 より本発明化合物は強力な GnRH 受容体拮抗作用に基づくホルモン低下作用を有するため、性ホルモン依存性疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症や子宮筋腫などの治療に有用であることが証明された(C. Huggins & C. V. Hodges, Cancer Res. 1, 293-297 (1941), L. Bokser et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 7100-7104 (1990))。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(R¹, R², R³ 及び R⁴: 同一又は異なって, H, NO₂, CN, Halo, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 置換されていてもよいヒドロキシ, 置換されていてもよいカルボキシ, 置換されていてもよいアシルーオー, 置換されていてもよいアシル, 置換基-S(O)_n, 1,0,1-, (n_{1,0,1}: 0乃至2の整数, 以下同様), H-S(O)_n, 1,0,1-, 置換されていてもよいカルバモイル, 置換されていてもよいスルファモイル, 又は置換されていてもよいアミノ, また R¹, R², R³ 及び R⁴ の群から選ばれた隣り合う2個の基は一体となってアリール又はシクロアルケニルを形成することができる。

R⁵ 及び R⁶: 同一又は異なって, H, Halo, 置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよいアミノ,

X¹ 及び X²: 同一又は異なって, N, S, 又は O 原子,

A 及び B: 同一又は異なって, 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロ環,

Z¹, Z², Z³ 及び Z⁴: C 又は N,

但し, 1) X¹ 及び X² が S 又は O の場合, 対応する R⁵ 及び R⁶ の一方又は双方は存在せず, 2) Z¹, Z², Z³ 及び/又は Z⁴ の1乃至4個が N の場合, 対応する R¹, R², R³, 及び/又は R⁴ は存在しない。)で示されるプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

2. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体拮抗剤である請求の範囲1項記載の医薬組成物。

3. X¹ 及び X² の少なくとも何れか一方が N である請求の範囲1乃至2項何れかに記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

4. 請求の範囲 1 項記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。但し, 下表化合物 1 乃至 39 を除く。表中の記号 Ph はフェニル, Me はメチル, Et はエチル, 又は tBu は tert-ブチルを示す。

表 1

1.	14.	27.
2.	15.	28.
3.	16.	29.
4.	17.	30.
5.	18.	31.
6.	19.	32.
7.	20.	33.
8.	21.	34.
9.	22.	35.
10.	23.	36.
11.	24.	37.
12.	25.	38.
13.	26.	39.

5. X^1 及び X^2 の少なくとも何れか一方が N である請求の範囲 4 に記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

6. X^1 及び X^2 が同時に N である請求の範囲 4 乃至 5 項の何れかに記載のプロパン-1, 3-ジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

SEQUENCE LISTING

<110> Yamanouchi pharm. co., ltd.

<120> Propane derivatives

<130> GnRH

<140>

<141>

<150> JP2000-204425

<151> 2000-07-05

<150> JP2001-153372

<151> 2001-05-23

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 987

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<303> Biol. Biophys. Res. Comm.

<304> 189

<306> 289-295

<307> 1992

<400> 1

atggcaaaca gtgcctctcc tgaacagaat caaaatcact gttcagccat caacaacagc 60
atcccactga tgcagggcaa cctccccact ctgaccttgt ctggaaagat ccgagtgcg 120
gttactttct tcctttttct gctctctgcg acctttaatg cttctttctt gttgaaactt 180
cagaagtgga cacagaagaa agagaaaggg aaaaagctct caagaatgaa gctgctctta 240
aaacatctga ccttagccaa cctgttgag actctgattg tcatgccact ggatgggatg 300

2/4

tggaacatta cagtccaatg gtagtctgga gagttactct gcaaagttct cagttatcta 360
 aagcttttct ccatgtatgc cccagccttc atgatggtgg tgatcagcct ggaccgctcc 420
 ctggctatca cgaggcccct agctttgaaa agcaacagca aagtcggaca gtccatgggt 480
 ggcttgccct ggatcctcag tagtgtcttt gcaggaccac agttatacat cttcaggatg 540
 attcatctag cagacagctc tggacagaca aaagttttct ctcaatgtgt aacacactgc 600
 agttttttcac aatggtggca tcaagcattt tataactttt tcaccttcag ctgcctcttc 660
 atcatccctc ttttcatcat gctgatctgc aatgcaaaaa tcactttcac cctgacacgg 720
 gtccttcac aggacccccca cgaactacaa ctgaatcagt ccaagaacaa tataccaaga 780
 gcacggctga agactctaaa aatgacgggt gcatttgcca cttcatttac tgtctgctgg 840
 actocctact atgtcctagg aatttggtat tggtttgatc ctgaaatgtt aaacagggtg 900
 tcagaccag taaatcactt cttctttctc tttgcctttt taaacccatg ctttgatcca 960
 cttatctatg gatatttttc tctgtga 987

<210> 2

<211> 328

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Asn Ser Ala Ser Pro Glu Gln Asn Gln Asn His Cys Ser Ala
 1 5 10 15

Ile Asn Asn Ser Ile Pro Leu Met Gln Gly Asn Leu Pro Thr Leu Thr
 20 25 30

Leu Ser Gly Lys Ile Arg Val Thr Val Thr Phe Phe Leu Phe Leu Leu
 35 40 45

Ser Ala Thr Phe Asn Ala Ser Phe Leu Leu Lys Leu Gln Lys Trp Thr
 50 55 60

Gln Lys Lys Glu Lys Gly Lys Lys Leu Ser Arg Met Lys Leu Leu Leu
 65 70 75 80

Lys His Leu Thr Leu Ala Asn Leu Leu Glu Thr Leu Ile Val Met Pro
 85 90 95

3/4

Leu Asp Gly Met Trp Asn Ile Thr Val Gln Trp Tyr Ala Gly Glu Leu
100 105 110

Leu Cys Lys Val Leu Ser Tyr Leu Lys Leu Phe Ser Met Tyr Ala Pro
115 120 125

Ala Phe Met Met Val Val Ile Ser Leu Asp Arg Ser Leu Ala Ile Thr
130 135 140

Arg Pro Leu Ala Leu Lys Ser Asn Ser Lys Val Gly Gln Ser Met Val
145 150 155 160

Gly Leu Ala Trp Ile Leu Ser Ser Val Phe Ala Gly Pro Gln Leu Tyr
165 170 175

Ile Phe Arg Met Ile His Leu Ala Asp Ser Ser Gly Gln Thr Lys Val
180 185 190

Phe Ser Gln Cys Val Thr His Cys Ser Phe Ser Gln Trp Trp His Gln
195 200 205

Ala Phe Tyr Asn Phe Phe Thr Phe Ser Cys Leu Phe Ile Ile Pro Leu
210 215 220

Phe Ile Met Leu Ile Cys Asn Ala Lys Ile Ile Phe Thr Leu Thr Arg
225 230 235 240

Val Leu His Gln Asp Pro His Glu Leu Gln Leu Asn Gln Ser Lys Asn
245 250 255

Asn Ile Pro Arg Ala Arg Leu Lys Thr Leu Lys Met Thr Val Ala Phe
260 265 270

Ala Thr Ser Phe Thr Val Cys Trp Thr Pro Tyr Tyr Val Leu Gly Ile
275 280 285

Trp Tyr Trp Phe Asp Pro Glu Met Leu Asn Arg Leu Ser Asp Pro Val
290 295 300

4/4

Asn His Phe Phe Phe Leu Phe Ala Phe Leu Asn Pro Cys Phe Asp Pro
305 310 315 320

Leu Ile Tyr Gly Tyr Phe Ser Leu
325

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: labeled Tyr
with 125I and substituted with D form of Trp

<400> 3

Glu His Trp Ser Tyr Trp Leu Arg Pro Gly
1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D235/06, C07D277/64, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/06, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61P5/24, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D235/06, C07D277/64, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/06, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61P5/24, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD (STN) , CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-95767 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 April, 2000 (04.04.00) (Family: none)	1-3
A	WO 95/28405 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND. LTD.), 26 October, 1995 (26.10.95), & EP 756599 A1 & US 5817819 A & JP 8-295693 A	1-3
X A	US 4062686 A (Eastman Kodak Company), 13 December, 1977 (13.12.77), & DE 2717778 A1 & JP 52-129791 A	4, 5 6
X A	EP 368327 A2 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 16 May, 1990 (16.05.90), & US 5202221 A & JP 2-131236 A	4, 5 6
X A	HOLIK Miroslav et al., "Spectroscopic investigation of β-di- carbonyl compounds. Part III. Proton-NMR study of transfer of substituent effects in 2-dibenzoylmethylene-3-ethylbenzo-thiazolines and - selezazolines": Collect. Czech. Chem. Commun. (1978), 43(3), 739-45	4, 5 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 October, 2001 (01.10.01)

Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D235/06, C07D277/64, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/06, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61P5/24, A61P35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D235/06, C07D277/64, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/06, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/06, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61P5/24, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-95767 A (武田薬品工業株式会社) 4. 4月. 2000 (04. 04. 00) (ファミリーなし)	1-3
A	WO 95/28405 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND. LTD.) 26. 10月. 1995 (26. 10. 95) & EP 756599 A1 & US 5817819 A & JP 8-295693 A	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 10. 01

国際調査報告の発送日

15.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US... 4 0 6 2 6 8 6 A (イーストマン コダック カンパニー) 13. 12月. 1977 (13. 12. 77) & DE 2717778 A1 & JP 52-129791 A	4, 5 6
X A	EP 368327 A2 (富士写真フイルム株式会社) 16. 5月. 1990 (16. 05. 90) & US 5202221 A & JP 2-131236 A	4, 5 6
X A	HOLIK Miroslav et al. Spectroscopic investigation of β -di-carbonyl compounds. Part III. Proton-NMR study of transfer of substituent effects in 2-dibenzoylmethylene-3-ethylbenzothiazolines and -selezazolines:Collect. Czech. Chem. Commun. (1978), 43(3), 739-45	4, 5 6